

咳嗽反射の気道における末梢性機序

著者	細川 友和
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	209
URL	http://hdl.handle.net/10097/46008

咳嗽反射の気道における 末梢性機序

細 川 友 和

目 次

緒 言	1
第 1 編 咳嗽反射の誘発段階における気管平滑筋緊張状態の影響	5
第 1 章 咳嗽反射の誘発段階における気道収縮・拡張薬の影響	6
1-1-1 気管上部血液灌流標本の考案	6
1-1-2 咳嗽反射時における気管平滑筋, 気管血管床 および全身血圧の反応	11
1-1-3 咳嗽反射誘発に対する気管血管内薬物適用の影響	13
第 2 章 咳嗽反射に及ぼす morphine および codeine の末梢作用	18
1-2-1 咳嗽反射の誘発段階における procaine, lidocaine および benzonatate の影響	18
1-2-2 咳嗽反射の誘発段階における morphine および codeine の影響	22
1-2-3 迷走神経の遠心性電気刺激による気管支平滑筋収縮反応に 及ぼす morphine および codeine の影響	25
第 3 章 考 察	27
第 2 編 咳嗽反射に及ぼす末梢気道反応の影響	30
第 1 章 気管支動脈内慢性的カニューレーション標本の考案	31
第 2 章 咳嗽反射に及ぼす末梢気道の収縮・弛緩状態の影響	33
2-2-1 Isoproterenol および histamine の影響	33
2-2-2 Atropine および benzonatate の影響	38
第 3 章 考 察	40

第 3 編	気管支拡張薬の気道分泌に及ぼす影響	43
第 1 章	気道分泌測定法の考案	44
3-1-1	刺入電極による電気抵抗値の変化	44
3-1-2	刺入電極による気道分泌の測定	47
3-1-3	麻酔薬による影響	50
第 2 章	気道分泌に及ぼす気管支拡張薬の影響	51
第 3 章	考 察	55
第 4 編	咳嗽反射時の気道平滑筋および血管床における反射効果	58
第 1 章	気管部位における反射効果	58
第 2 章	気管支、細気管支部位における反射効果	64
4-2-1	右気管支動脈血液灌流標本による検討	67
4-2-2	気管支動脈内慢性的カニューレション標本による検討	67
4-2-3	肺膨張実験による検討	69
第 3 章	考 察	71
第 5 編	気管支平滑筋および血管床における histamine 受容体	73
第 1 章	Histamine による気管支収縮および 気管支血管拡張反応に及ぼす H_1 -受容体拮抗薬の影響	74
第 2 章	Histamine による気管支収縮および 気管支血管拡張反応に及ぼす H_2 -受容体拮抗薬の影響	78
第 3 章	考 察	80
総 括		81
謝 辞		83
参 考 文 献		84

緒 言

近年、大気汚染等の公害による呼吸器疾患が増大し、それに伴う咳嗽が改めて重視されている。咳嗽は本来、呼吸器系の重要な生体防御機構の一つであり、気道分泌物および異物を喀出し、これらの気道深部への侵入を防ぐ働きだけでなく、異物や化学物質の気道内浸入に対して警告を発するという生理的な機能を有している。したがって、咳嗽を不用意に抑制することは避けなければならない。しかし、咳嗽の頻発は患者の安静を防ぎ、気道系の中でも特に肺に対して過度の刺激を与え、さらに体力を消耗させ、症状を悪化させることにより患者を危険な状態に陥らせることがある。特に高血圧の患者や心臓が衰弱している患者には危険であり、脳出血や肺出血の誘因ともなる。また、老人や子供にとっても咳嗽の頻発は耐え難いものであり、このような咳嗽は抑制すべきである。一方、気道以外の原因で起こる咳嗽の誘因として、胸膜炎、心のう炎、腫瘍による気道の圧迫などや、精神的な原因すなわち心因性によるものなどがあげられる。これらの原因で起こる咳嗽は、咳嗽本来の目的から外れたものであり、患者にとって安静を妨げる症状にすぎないことから、これらの咳嗽も抑制する必要がある。いずれの場合においても、鎮咳薬の使用は、あくまでも対症療法であり、咳嗽が伴う疾患では病因の治療が大切であることはいうまでもない。しかし、咳嗽の誘因となる疾患の治療は困難を伴うものが多く、鎮咳薬により一時的に咳嗽を抑制する必要が生じる。

現在、臨床的に用いられている鎮咳薬は、そのほとんどが中枢性に作用するものであり、他に何らかの中枢作用を伴うことは避けられない。咳嗽は、本来末梢に起因するものであり、末梢性に抑制すべきである。しかし、咳嗽反射に関する末梢性機序の研究は非常に遅れているのが現状である。

今日まで、鎮咳薬の開発とともに、咳嗽反射の生理機構について、多くの研究が行われてきた。咳嗽は一種の反射であり、その反射経路は、1) 受容器 2) 求心路 3) 延髄内の咳中枢 4) 遠心路 から成る (Bucher, 1958; Widdicombe, 1964)。したがって、咳嗽反射の末梢性機序について検討する場合には、受容器、求心路、遠心路を考慮しなければならない。

気道内に分布する受容器としては、古くから, subepithelial receptor, smooth-muscle ending, encapsulated ending, unencapsulated ending, perichondrial receptor, pleural ending, receptor in the pulmonary vascular bed という呼称で、形態学的に神経終末あるいは末端構造の存在が報告されている (Larsell, 1921, 1922; Jones, 1926; Larsell ら, 1933; Takino, 1933; Gaylor, 1934; Nonidez, 1941; Elftman, 1943; Widdicombe, 1954b; Honjin, 1956)。これら末端構造の生理的役割は、一部推定されているが、大部分のものの機能的意義は明らかにされていない。一方、Knowlton ら (1946) は、肺を膨張させたときに応答する受容器を slowly adapting receptor と rapidly adapting receptor の2種類に分類した。その後、器械的刺激に応答する rapidly adapting tracheal receptor と化学的刺激に応答する intermediate receptor が報告された (Widdicombe, 1954a, 1954b) が、Mills ら (1969) と Paintal (1973) はこれらを合わせて刺激受容器 (irritant receptor) (Widdicombe ら, 1962; Nadel ら,

1963) と呼んだ。さらに, Paintal (1969) は, 肺胞の間質組織内に位置して, 間質容積の増加による圧上昇によって興奮する傍肺毛細管受容器 (juxtra-pulmonary capillary receptor: J-受容器) の存在を報告している。

現在では, 上記の各種求心性末端受容器は, 1) 伸張受容器 (stretch receptor) 2) 刺激受容器 3) J-受容器 4) 咳受容器 (cough receptor) の4種類に集約されている (Widdicombe, 1974)。この中で, 咳受容器については, ほとんど研究が行われていないため, 他の3種の receptor と同様なものか否かが不明であることから, あえて咳受容器として独立した形で表現されている。したがって, 咳受容器の存在については, 現在でも全く不明である。しかし, Widdicombe (1954b) が咳受容器として, 器械的刺激の受容器 (mechanoreceptor) と化学的刺激の受容器 (chemoreceptor) があることを報告して以来, 今日までこの両者が概念的に咳受容器という表現で広く引用されている。

咳嗽反射の求心性経路は, 迷走神経と舌咽神経である (Kohts, 1874; Kuntz, 1947; Tomori ら, 1957; Widdicombe, 1964)。喉頭からの刺激は上喉頭神経 (迷走神経の分枝) を経由し, 気管および気管支部位からの刺激は迷走神経肺枝を経由する (Pressman ら, 1955; Gracheva, 1956)。したがって, 上喉頭神経の切断中枢端の電気刺激は, 動物実験において咳嗽反射を誘発させることができる。

遠心性経路としては, 横隔神経, 肋間神経, 腰椎神経および迷走神経があり, 呼吸筋, 声門, 気道平滑筋に中枢の興奮が伝えられる (Korpaš ら, 1979)。呼吸筋に対しては, 正常呼吸の経路を介し, 咳嗽反射のための固有な経路は存在しないといわれている。また, 咳嗽反射時には, 気道平滑筋の強い収縮がみられ, 気管内腔の断面積は正常呼吸時の約 $\frac{1}{6}$ にもなるといわれており (Comroe, 1970), この収縮は, 咳嗽反射時の呼出気流の加速に役立つとされている (Widdicombe, 1954a)。

咳嗽反射は, 外部刺激が直接咳受容器を興奮させることにより誘発されると考えられている。しかし, Salem ら (1964) は, 気管粘膜の刺激により, まず局所的に気管支収縮が誘発され, この収縮が咳受容器刺激の引き金になるという仮説を提唱した。この説は, 実験的裏付けにより唱えられたものではなく, 鎮咳薬の多くが気管支拡張作用を有すること, さらに, 気管支拡張薬が咳嗽反射を緩和するという臨床的治験から, 咳受容器の刺激に気道収縮が引き金となっていることを考えたわけである。Acetylcholine 吸入により誘発される咳嗽反射 (Tiffeneau, 1957) などは薬物自体に気管支収縮を誘発する作用があるために, この説を引用することが可能であるが, 器械的刺激, クエン酸, アンモニアなどの適用は, 直接的に気管支収縮を誘発する可能性が少ない。そこで彼らは, 1) 肺迷走神経の軸索反射 2) 咳の受容器とは異なる受容器の刺激による迷走神経→延髄中枢→迷走神経を介する反射弓 3) 刺激により局所に遊離した histamine, 5-hydroxytryptamine, slow reacting substance (SRS) などの作用を考えている。しかし, atropine の適用は実験的咳嗽を抑制せず (Kasé, 1955; 柳浦, 1958), 気管支拡張薬でも咳嗽は阻止されない (Kasé, 1955; Empey ら, 1976)。さらに, 肋膜や心などの気道外の誘因で起こる咳嗽反射を考えると, この仮説は問題点が多い。いずれにしても, この仮説は, 今日まで, 気管支拡張薬の鎮咳作用機序の説明として多く引用されている。

しかし、実験的な裏付けがないことから、気道の収縮が咳受容器の段階で咳嗽反射の誘発に対してどのように関与しているかについては、この分野における未解決な重要問題として残されている。

咳嗽反射に影響を与える末梢性因子としては、気管支筋の緊張状態 (Widdicombe, 1954a) と伸張受容器 (Bucher ら, 1951; Bucher, 1956, 1958) の関与があげられる。咳嗽反射時の呼出気流速は、200~300m/sec にも達するといわれており (Ross ら, 1955), 気道平滑筋の緊張状態は、末梢性因子として結果的に咳嗽反射に影響を及ぼす。したがって、気管支拡張薬が咳嗽反射そのものを阻止することが不可能であっても、緩和することは可能と思われる。一方、伸張受容器に起因する Hering-Breuer 吸息反射は、咳嗽反射にも関与し、咳嗽反射の強さ、すなわち呼息の強さはそれに先行する吸息によって影響される。そこで、吸息が大きく伸張受容器の興奮が強ければ、それに続く呼息性ニューロンの興奮が強く、呼息すなわち咳嗽反射は強くなる。したがって、伸張受容器の興奮を抑制することができれば咳嗽反射を緩和することができる (Bucher, 1956)。伸張受容器については、特異的抑制薬である benzonatate (Bucher, 1956; Bein ら, 1957) の出現によって、実験的な証明がなされている。しかし、気管支筋の緊張状態、特に気管支拡張作用と鎮咳作用との間には、関連性があるとされながらも、確固たる証明はほとんどなされていない。

気道内において、咳嗽反射に影響を与える末梢性因子の一つとして、気道分泌物があげられる。気道分泌物の生理的役割については、十分解明されていないが、気道の保護と吸入空気加湿が主たるものである。すなわち、分泌物が気道内面の上皮層を被覆して、気道内面を器械的刺激、化学的刺激から保護し、その粘着力により、塵埃や病原微生物などの外来異物を捕捉し、呼吸器系の外へ排除するとともに、吸入空気に適度の湿度を与えている。しかし、気道の保護という役割をもつ分泌物も、分泌過多となった場合や粘稠化した場合には、逆に有害な刺激として気道に作用し、咳嗽反射の誘因となる。特に湿性の咳嗽の場合には、気道分泌物の影響が大きい。また、咳嗽反射を誘発するための刺激は、それ自体が反射性に気道分泌物の増加をきたすという (Phipps ら, 1976)。さらに、気道分泌物が関与している疾患として、喘息があげられる。喘息発作時の病態としては、気道平滑筋の収縮、気道粘膜の充血・腫張、粘液の過剰分泌による気道閉塞がある。実験的アレルギー喘息発作時における気管支平滑筋収縮には、迷走神経反射の関与が認められており (Gold ら, 1972; Yu ら, 1972; Yamatake ら, 1977a), この迷走神経反射の経路は、咳嗽反射時の気道収縮反応の神経経路と同一であると考えられる。喘息発作時の対症療法薬としては、気管支拡張薬が多く用いられている。また、気管支拡張薬は、末梢性に咳嗽反射に対して影響を与えることが考えられる。しかし、咳嗽反射において、また、喘息発作においても、気道分泌物が重要に関与しているにもかかわらず、気管支拡張薬の気道分泌に及ぼす影響については、明らかにされていない。

咳嗽反射は、気道のみならず心血管系その他に種々の影響をもたらす。咳嗽反射時に、胸腔内圧は 300mmHg に達することがあり (Sharpey-Schafer, 1953a, 1953b), 特に心血管系には著しい影響がみられる。心血管系に及ぼす咳嗽反射の影響については、多くの報告がある。しかし、気管および気管支血管床の咳嗽反射時における反応については、この血管系が気道平

滑筋の栄養血管として、気道にとって重要であるにもかかわらず、今日まで検討されていない。

気管支喘息時における咳嗽発作は、多くの場合、抗原抗体反応の結果遊離された化学伝達物質が気道壁に作用し、粘膜からの分泌物の増加、粘膜の腫張などにより誘発される（加藤，1977）。この場合の化学伝達物質としては、histamine, serotonin, slow reacting substance (SRS)などが知られているが、特に histamine についての研究は多い。咳嗽反射に影響を及ぼす末梢性因子としては、気道平滑筋および分泌物があり、これらの因子は histamine によって影響を受ける。

Histamine 受容体としては、 H_1 - および H_2 - 受容体の2種類が知られており、(Ash ら，1966;Black ら，1972)，動物種あるいは臓器により、受容体の介在が異なっている。本研究では一貫して、実験動物としてイヌを用いたが、イヌの気道における histamine 受容体の研究は非常に少なく、特に、咳嗽反射に影響を及ぼす気管支平滑筋の栄養血管である気管支血管床の histamine 受容体については、全く研究されていない。

これらの諸点から、本研究では、次の検討を行った。

- 1) 咳嗽の誘発段階に及ぼす気道収縮の影響を検索するためには、気道の中でも咳嗽誘発のための刺激部位にのみ薬物を局所適用し、他の気道部位に薬物が作用しない条件で実験する必要がある。このため、本研究では気管上部血液灌流標本を考案し、この標本を用いて、咳嗽の誘発段階に及ぼす気道収縮の影響を検討した。また、morphine および codeine は、気道の収縮を起こすといわれていることから、これら薬物の咳嗽誘発段階に及ぼす影響についても検討した。
- 2) 誘発された咳嗽反射に及ぼす末梢気道の収縮・拡張状態の影響を検索するためには、咳嗽誘発のための刺激部位に薬物が作用しない状態で、末梢気道にのみ作用する条件が必要である。そこで、気管支より末梢の気道にのみ薬物を局所適用させるために、気管支動脈内慢性的カニューレーション標本を考案し、この標本を用いて、咳嗽反射に及ぼす末梢気道反応の影響を検討した。
- 3) これまでに報告されている気道分泌の測定法では、分泌状態の細かな経時的変動を測定することが困難であるため、新たに考案した測定法を用いて、気道分泌に及ぼす気管支拡張薬の影響を検討した。
- 4) 咳嗽反射時の気道平滑筋および血管床における反射効果を気管および気管支、細気管支部位において検討した。
- 5) 気管支動脈血液灌流標本を定圧灌流に改良し、この標本を用いて、イヌ気管支平滑筋および血管床における histamine 受容体について検討した。

第1編 咳嗽反射の誘発段階における気管平滑筋緊張状態の影響

咳嗽反射は、気道の咳受容器への種々の刺激によって誘発される。咳受容器としては、器械的刺激の受容器と化学的刺激の受容器の存在が報告されている (Widdicombe, 1954b)。外部刺激によるこれら受容器の直接興奮は、延髄の咳中枢の活性化を起し、その結果、咳嗽反射が誘発されると考えられている。

しかし、Salem ら (1964) は、刺激により誘発される局所的な気道収縮が、咳受容器刺激の引き金になるという仮説を提唱した。この仮説は、ephedrine などの気管支拡張薬が咳嗽を抑制する (Kasé, 1955; Hara ら, 1959; Sokoloff, 1961; Kalish, 1963) ことの説明には都合がよい。しかし、この仮説は実験的な立証が行われていないため、この分野における懸案事項になっている。

この仮説を検討するためには、咳嗽誘発のための刺激部位にのみ限局して薬物適用することにより収縮を惹起させ、咳嗽の誘発段階における気道収縮の影響を検索する必要がある。そこで、本研究では、まず上記の目的に合致した気管上部血液灌流標本を考案・作製し、咳受容器の段階において、咳嗽の誘発に対する気道収縮および弛緩状態の影響を検討した。

一方、morphine および codeine の鎮咳作用は、中枢神経系における作用に基づいているということは、よく知られている (Salem ら, 1964, 1970)。しかし、これらの薬物は、末梢作用として気道収縮を起すことも報告されている (Salem ら, 1964; Konzett ら, 1954; Plisnier, 1955; Maffii ら, 1965)。気道平滑筋の緊張状態は、咳嗽反射に重要に関与しており (Widdicombe, 1954a; Yanaura ら, 1975), morphine および codeine が末梢性に咳嗽反射に対して影響を及ぼすことが考えられる。しかし、これらの薬物については、咳嗽の誘発段階における影響を含めて、咳嗽反射に及ぼす末梢作用についての報告がみられない。

そこで、本研究では、まず気管上部血液灌流標本を用いることにより、局所麻酔薬の末梢性鎮咳効果が評価できることを確認し、さらに、咳嗽反射に対する morphine および codeine の末梢作用を検討した。

第1章 咳嗽反射の誘発段階における気道収縮・拡張薬の影響

1-1-1 気管上部血液灌流標本の考案

<実験方法>

咳嗽誘発のための刺激部位にのみ薬物を局所適用する必要があることから、刺激部位（気管上部）にのみ血液灌流できる標本を考案・作製した（Fig.1-1）。

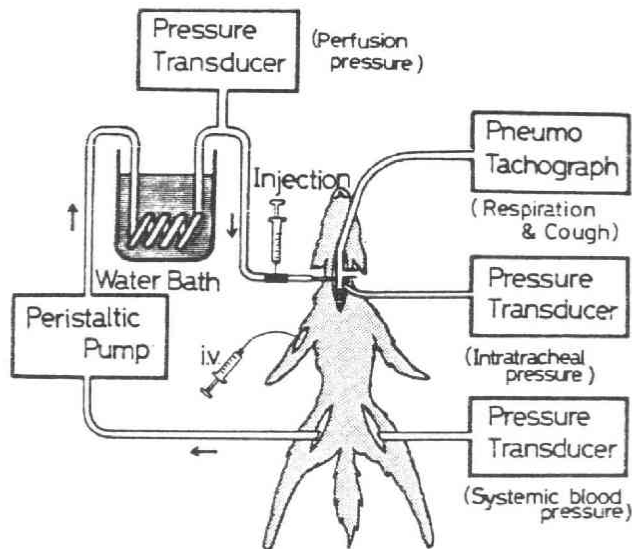


Fig.1-1. Diagram of the preparation for perfusing the isolated canine trachea in situ with the femoral arterial blood in order to investigate the cough reflex.

体重8-15kgの雑種成犬を雌雄の別なく用い、 α -chloralose 100-150mg/kg i.p. 麻酔下に背位固定し、頸部正中切開により気管および左右の前甲状腺動脈を露出した。左側前甲状腺動脈は基部で結紮した。さらに、右側前甲状腺動脈は気管を灌流する分枝（気管血管）を除いて、咽頭枝、輪状甲状腺枝および筋枝を結紮した。(Fig.1-2)。

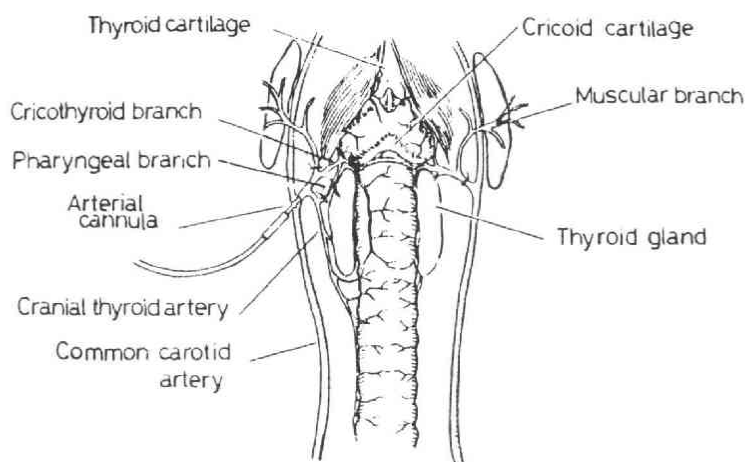


Fig.1-2. Arterial supply of the trachea of the dog.
Arterial cannula was inserted into the right cranial thyroid artery.

右側大腿動脈からの血液を蠕動ポンプ（東京理化器械，C-16）を用いて，右側前甲状腺動脈に定流量灌流した。灌流圧（PP）は灌流回路中の側管より圧トランスジューサー（日本光電，MPU-0.5）を用いて測定した。灌流量は，それぞれの実験の始めに PP が体部動脈血圧と一致するように，蠕動ポンプを調節し，実験終了時まで一定に保った。また，蠕動ポンプと灌流血管の間に恒温槽を設け，灌流血液を 37°C に保った。体部動脈血圧は，左側大腿動脈へ挿入したカニューレを介して，圧トランスジューサーにより測定した。血液灌流に際して，heparin 500 units/kg を i.v. 処置し，その後 1 時間毎に 100 units/kg を追加した。

反回神経を損傷しないように注意し，輪状軟骨の約 7cm 下部で膜性壁を残して気管を切開した。膜性壁は血液循環を遮断するために結紮した。

呼吸運動および咳嗽反射は，気管分岐部側（気管 B, Fig.1-3）に挿入した気管カニューレを介して，呼吸流量計（日本光電，MFP-1T）により測定した。さらに，気管内圧（IP）を喉頭側の気管（気管 A, Fig.1-3）内に挿入した空気を満たしたバルーン（長さ 5 cm）により低圧トランスジューサー（日本光電，LPU-0.1）を用いて測定した。バルーンの負荷圧は 5mmH₂O とした。

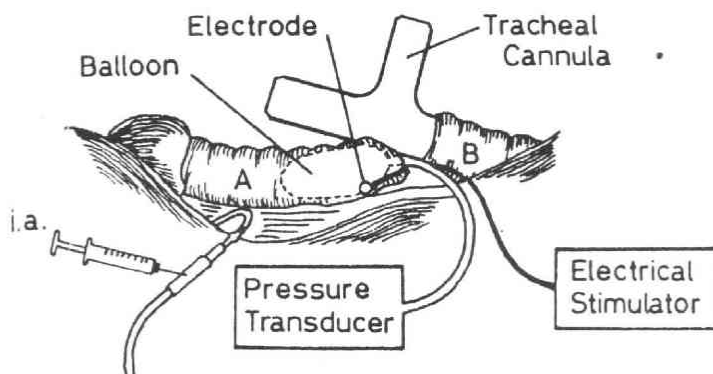


Fig.1-3. Schematic illustration of separations of the trachea in the perfused area (trachea A) and non-perfused area (trachea B). Trachea A perfused with femoral arterial blood was electrically stimulated to induce coughs, and a balloon was inserted to measure the intratracheal pressure. Trachea B was cannulated to measure respiratory and cough responses.

薬物は次のものを用いた： acetylcholine chloride (第一製薬), histamine dihydrochloride (和光純薬工業), isoproterenol hydrochloride (Sigma)。適用量はすべて塩としての用量で表現した。薬物は生理食塩液に溶解して、灌流路中のゴム管より、0.05 mlを20秒間で近接動注した。

＜実験結果＞

a) 標本の血液灌流域の確認

今回考案した標本の血液灌流域確認のため、実験終了毎に 0.5% pontamine sky blue 生理食塩溶液を前甲状腺動脈に注入した。その結果、すべての標本で、切開した部分より上部の気管（気管A）にのみ限局して色素による青染が認められた。さらに、一部の標本（3例）に

ついて、Fig.1-4 に示すように、血液の灌流域と非灌流域の気管（気管Aと気管B）内にバルーンを挿入し、acetylcholine (ACh) 近接動注による影響を検討した。その結果、ACh の0.3-3.0 μg i.a. 適用により気管Aでは用量依存的な IP の増加が認められたが、気管Bでは全く影響が認められなかった (Fig.1-4)。

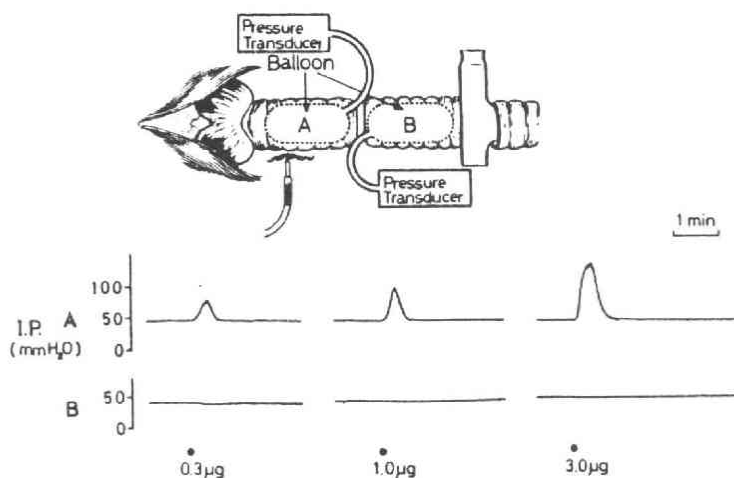


Fig.1-4. Effects of acetylcholine on intratracheal pressure (I.P.) of the trachea in the perfused area (A) and non-perfused area (B).

b) 標本の反応性の検討

ACh および histamine の 0.1-3.0 μg i.a. 適用により、用量依存的な PP の減少が認められた。一方、IP に対して ACh の 0.1-3.0 μg , histamine の 1.0-10.0 μg i.a. 適用により、用量依存的な増加が認められた。その作用は histamine より ACh に強く認められた。これら ACh および histamine による気管平滑筋収縮時に咳嗽反射の誘発は全く認められなかった。Isoproterenol の 0.01-1.0 μg i.a. 適用により、用量依存的な PP および IP の減少が認められた (Fig.1-5, 1-6)。

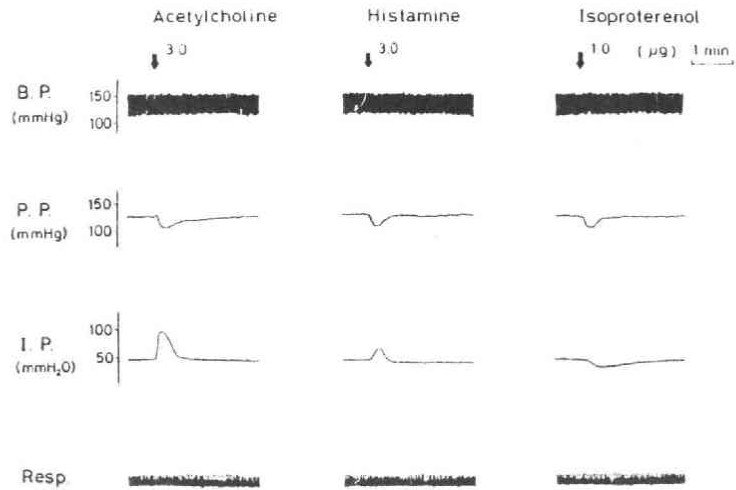


Fig.1-5. Effects of intraarterial acetylcholine, histamine and isoproterenol on the perfusion pressure (P.P.), intratracheal pressure (I.P.) and respiration (Resp.). Drugs were injected close i.a. into the cranial thyroid artery at each arrow. The systemic blood pressure (B.P.) was unaltered by i.a. administration of the drugs.

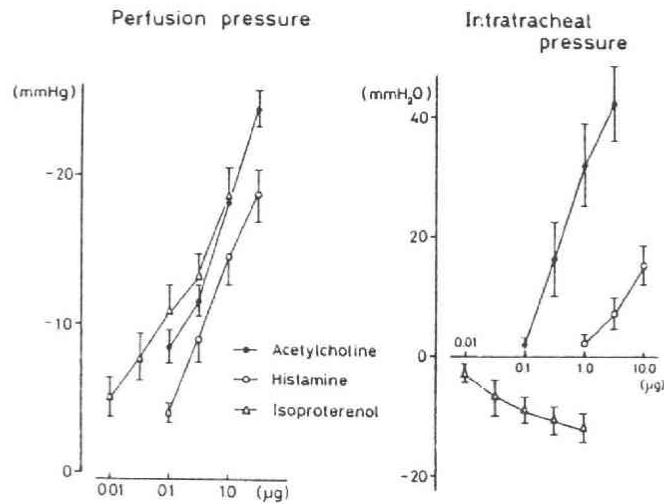


Fig.1-6. Dose-response curves of the perfusion pressure and the intratracheal pressure to i.a. acetylcholine, histamine and isoproterenol. Each point is the mean value with S. E. for five experiments.

1—1—2 咳嗽反射時における気管平滑筋，気管血管床および全身血圧の反応

<実験方法>

1—1—1で考案した気管上部血液灌流標本を用いた。

咳嗽反射は，気管粘膜の電気刺激により誘発した。電気刺激は血液灌流部位である気管A内のバルーンと膜性壁の間に設置した刺入電極（Yanaura ら，1974）あるいは銀製円板電極を用いて，電子管刺激装置（日本光電，MSE-3R）およびアイソレーター（日本光電，MSE-JM）により，周波数 20 Hz，持続 1 msec，電圧 8-10 V の矩形波で 10 秒間行った。

<実験結果>

上記刺激条件による気管上部粘膜の電気刺激により 4—8 回の頻度で咳嗽反射が誘発され

た。咳嗽反射とともに全身血圧の軽度な減少、PP の減少および IP の増加が認められた。全身血圧の減少は多くの例で徐脈を伴っていた。全身血圧の減少は咳嗽反射とはほぼ同時に発現したが、PP の減少、IP の増加は咳嗽反射より遅れて発現した (Fig.1-7)。ほとんど同様の変化が、気管分岐部粘膜の器械的刺激および上喉頭神経切断中枢端の電気刺激 (20Hz, 1 msec, 2V, 10sec) による咳嗽反射時にも認められた。

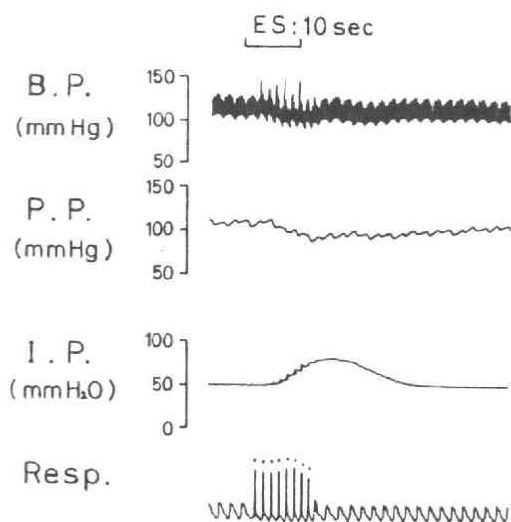


Fig.1-7. Responses of systemic blood pressure (B.P.), perfusion pressure (P.P.), intratracheal pressure (I.P.), respiration (Resp.) at occurrence of the cough reflex. The cough reflex was induced by electrical stimulation (ES) of the tracheal mucosa. Dots over the recording of respirations indicate each cough response.

1 — 1 — 3 咳嗽反射誘発に対する気管血管内薬物適用の影響

<実験方法>

気管上部血液灌流標本を用い、1 — 1 — 2と同様の電気刺激条件で咳嗽反射を誘発した。電気刺激の間隔は、薬物の気管血管内単一適用の場合は、適用直後および1, 3, 5, 10, あるいは20分後とした。薬物の気管血管内持続注入の場合は、注入開始から1, 3, 5分、さらに注入中止から1, 3, 5分後とした。

薬物は次のものを用いた：isoproterenol hydrochloride (Sigma), papaverine hydrochloride (和光純薬工業), atropine sulfate (東京化成), acetylcholine chloride (第一製薬)。適用量はすべて塩としての用量で表現した。薬物は生理食塩液に溶解して、灌流路中のゴム管より近接動注した。薬液の適用は単一適用の場合0.05mlを20秒間で行い、持続注入の場合は0.17ml/minの割合で5分間行った。

<実験結果>

咳嗽反射の誘発段階における isoproterenol, papaverine, atropine, acetylcholine (ACh) の影響を各薬物とも5—6例の標本で検討した。

気管上部粘膜の電気刺激による全身血圧の軽度な減少、PPの減少、IPの増加および誘発された咳嗽反射は、生理食塩液適用では影響がみられなかった。また、電気刺激による全身血圧の軽度な減少は各薬物の気管血管内 i.a. 適用後でも、ほとんど影響されなかった。

a) Isoproterenol

Isoproterenol の1-10 μg i.a. 適用により PP および IP の減少がみられた。電気刺激による IP の増加は、isoproterenol 適用により抑制されたが、咳嗽反射には全く影響がみられなかった。IP 増加の抑制は、3—5分後より回復傾向がみられた。また、PP については isoproterenol 適用で減少したため、電気刺激時の PP の減少に対する isoproterenol の作用は確認できなかった。これは、papaverine, ACh 適用時でも同様であった。Fig.1-8 に isoproterenol 10 μg i.a. 適用時の典型的な記録例を示した。さらに、isoproterenol 4-12 $\mu\text{g}/\text{min}$ の5分間 i.a. 持続注入により PP, IP の減少がみられた。電気刺激による IP の増加は、isoproterenol の持続注入により抑制されたが、咳嗽反射は全く影響されなかった。IP 増加の抑制は、注入中止後3—5分より回復傾向がみられた。Fig.1-9 に12 $\mu\text{g}/\text{min}$ 持続注入時の記録例を示した。

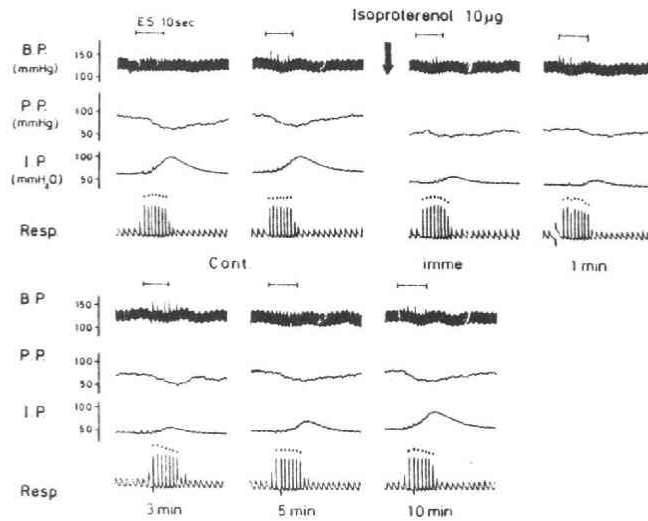


Fig.1-8. Effects of isoproterenol on the responses of cough, systemic blood pressure (B.P.), perfusion pressure (P.P.) and intratracheal pressure (I.P.) elicited by electrical stimulation (ES) of the tracheal mucosa. Isoproterenol was injected close i.a. in a dose of 10 μ g at the arrow. Dots over the recordings of respiration (Resp.) indicate each cough response.

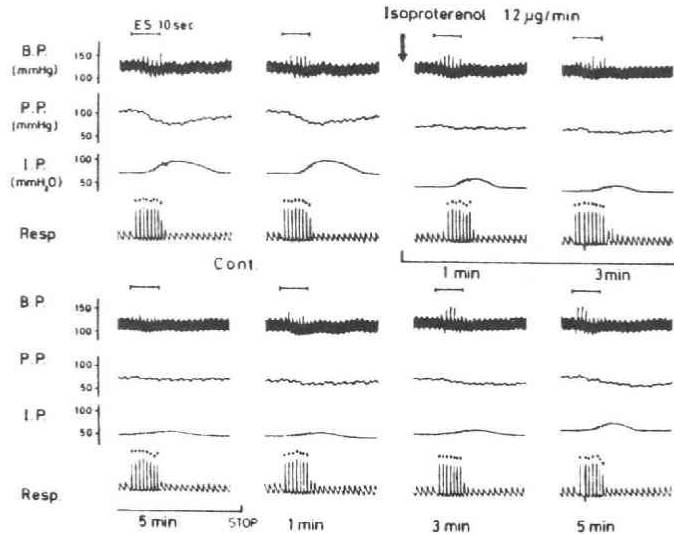


Fig.1-9. Effects of isoproterenol on the responses of cough, systemic blood pressure (B.P.), perfusion pressure (P.P.) and intratracheal pressure (I.P.) elicited by electrical stimulation (ES) of the tracheal mucosa. Isoproterenol was infused close i.a. in a dose of 12 μ g/min for 5 min. Dots over the recordings of respiration (Resp.) indicate each cough response.

b) Papaverine

Papaverine 120 $\mu\text{g}/\text{min}$ の 5 分間 i.a. 持続注入により, PP, IP の減少がみられた。電気刺激による IP の増加は papaverine の持続注入により抑制されたが, 咳嗽反射は影響されなかった。IP の抑制は注入中止後 1 — 3 分より回復傾向を示した (Fig.1-10)。

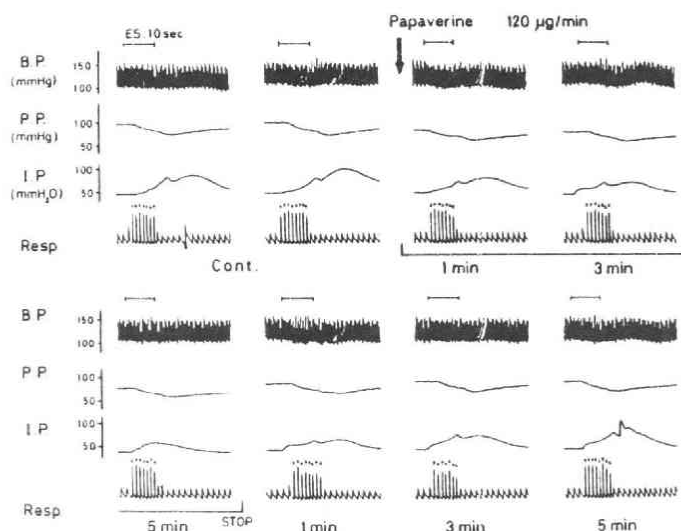


Fig.1-10. Effects of papaverine on the responses of cough, systemic blood pressure (B.P.), perfusion pressure (P.P.) and intratracheal pressure (I.P.) elicited by electrical stimulation (ES) of the tracheal mucosa. Papaverine was infused close i.a. in a dose of 120 $\mu\text{g}/\text{min}$ for 5 min. Dots over the recordings of respiration (Resp.) indicate each cough response.

c) Atropine

Atropine 30 μg i.a. 適用では, PP, IP にはほとんど影響がみられなかった。IP については, 一部 (5 例中 2 例) に減少を示した例もあった。Atropine は電気刺激による PP の減少に対して影響を与えなかったが, IP の増加を抑制した。この抑制は投与後 10—20 分より回復傾向がみられた。しかし, 咳嗽反射には影響がみられなかった (Fig.1-11)。

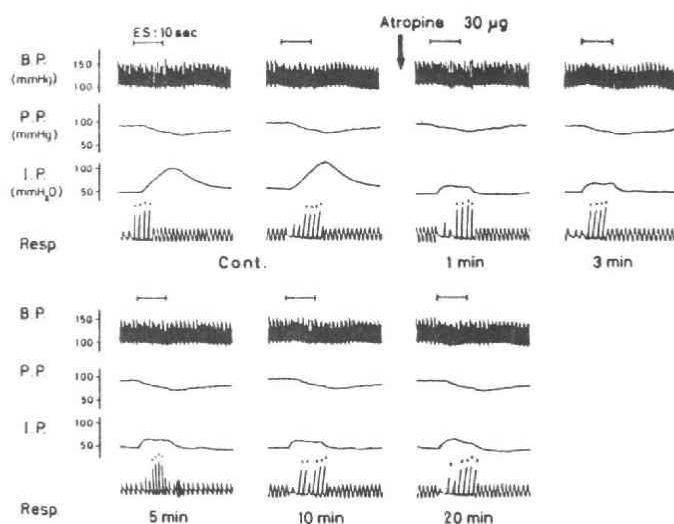


Fig.1-11. Effects of atropine on the responses of cough, systemic blood pressure (B.P.), perfusion pressure (P.P.) and intratracheal pressure (I.P.) elicited by electrical stimulation (ES) of the tracheal mucosa. Atropine was injected close i.a. in a dose of 30 μg at the arrow. Dots over the recordings of respiration (Resp.) indicate each cough response.

d) Acetylcholine (ACh)

ACh $4\mu\text{g}/\text{min}$ の5分間 i.a. 持続注入では、PP の減少、IP の増加がみられた。ACh 適用により IP の増加がみられたため、電気刺激時の IP の増加に対する ACh の作用は確認できなかった。ACh 適用により気管平滑筋を収縮させた状態でも、咳嗽反射は影響されなかった (Fig.1-12)。

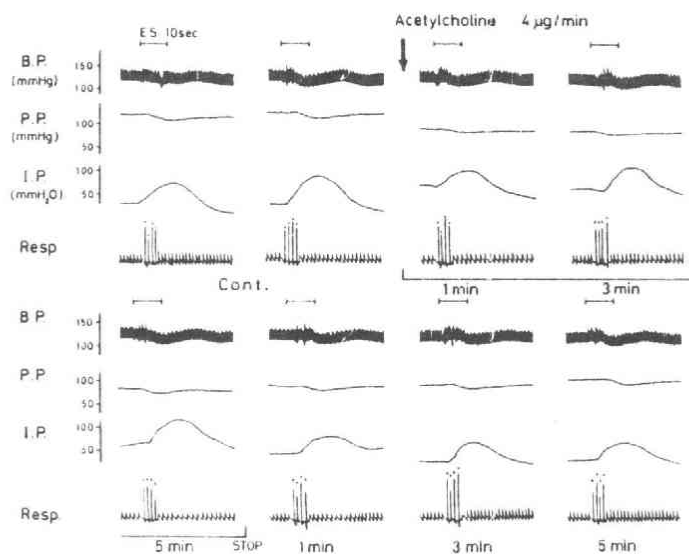


Fig.1-12. Effects of acetylcholine on the responses of cough, systemic blood pressure (B.P.), perfusion pressure (P.P.) and intratracheal pressure (I.P.) elicited by electrical stimulation (ES) of the tracheal mucosa. Acetylcholine was infused close i.a. in a dose of $4\mu\text{g}/\text{min}$ for 5 min. Dots over the recordings of respiration (Resp.) indicate each cough response.

第 2 章 咳嗽反射に及ぼす morphine および codeine の末梢作用

1—2—1 咳嗽反射の誘発段階における procaine, lidocaine および benzonatate の影響

<実験方法>

1—1—1 で考案した気管上部血液灌流標本を用い、1—1—2 と同様の電気刺激条件で咳嗽反射を誘発した。咳嗽の反応は、その頻度で評価し、それぞれの反応率を薬物適用前に対するパーセントで表した。

薬物は次のものを用いた：procaine hydrochloride（三晃），lidocaine hydrochloride（帝国化学），benzonatate（Tessalon, Ciba）。適用量はすべて塩基としての用量で表現した。薬物適用は生理食塩液に溶解したもの、あるいは注射液を灌流路中のゴム管より、0.17ml/min の割合で5分間持続注入した。

<実験結果>

血液灌流域の気管粘膜に対する10秒間の電気刺激により5—9回の咳嗽反射が誘発された。また、咳嗽反射に伴って気管内圧（IP）の増加および全身血圧の軽度な減少が認められた。これらの反応は生理食塩液適用では、影響されなかった。

a) Procaine

Procaine 0.85mg/min の5分間 i.a. 持続注入における IP と咳嗽反射の典型的な記録例を Fig.1-13 に示した。Procaine 持続注入により、電気刺激による IP の増加および咳嗽反射は、ともに抑制された。その抑制の時間経過は、IP および咳嗽反射ともに、ほぼ同様であった。また、持続注入中止後30分には、両反応ともに、ほとんどもとに戻った（Fig.1-14）。

b) Lidocaine

Lidocaine 0.85mg/min の5分間 i.a. 持続注入により、IP の増加は抑制されたが、咳嗽反射は軽度な抑制がみられただけであった。さらに、1.7mg/min の5分間 i.a. 持続注入では、咳嗽反射の明らかな抑制がみられた。IP の増加および咳嗽反射に対する抑制の時間経過は、ほぼ同様であった（Fig.1-14）。

c) Benzonatate

Benzonatate 0.85mg/min の5分間 i.a. 持続注入では、咳嗽反射に影響がみられなかった。しかし、IP の増加は、著明に抑制された。この抑制は、持続注入中止後30分にはもとに戻った（Fig.1-15）。

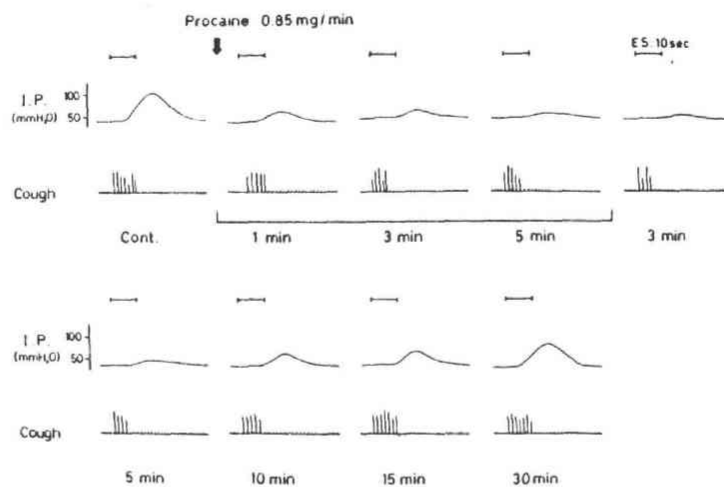


Fig.1-13. Effects of procaine on the cough response and the increase in intratracheal pressure (I.P.) elicited by electrical stimulation (ES) of the tracheal mucosa. Procaine was infused close i.a. in a dose of 0.85 mg/min for 5 min. The stimuli were at 1,3, and 5 min after start of and 3,5,10,15, and 30 min after cessation of a close i.a. infusion.

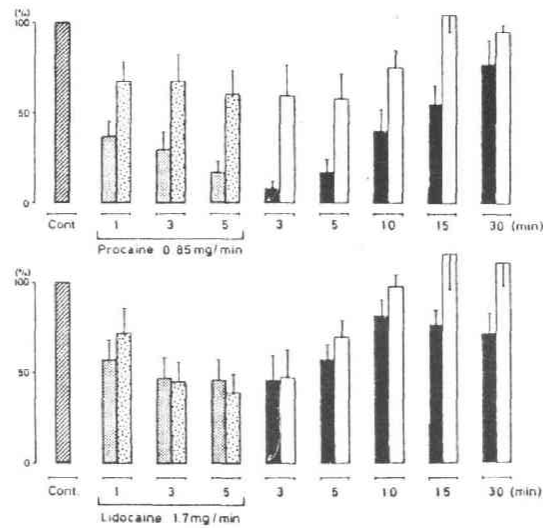


Fig.1-14. Effects of procaine and lidocaine on the cough response (stippled , white) and the increase in intratracheal pressure (stippled , black) elicited by electrical stimulation of the tracheal mucosa. Procaine and lidocaine were infused close i.a. in a dose of 0.85 and 1.7 mg/min, respectively, for 5 min. The stimuli were given at 1,3 and 5 min after start of and 3,5,10,15 and 30 min after cessation of a close i.a. infusion. The ordinate gives percentage of control response. Each column is the mean value with S.E. for five experiments.

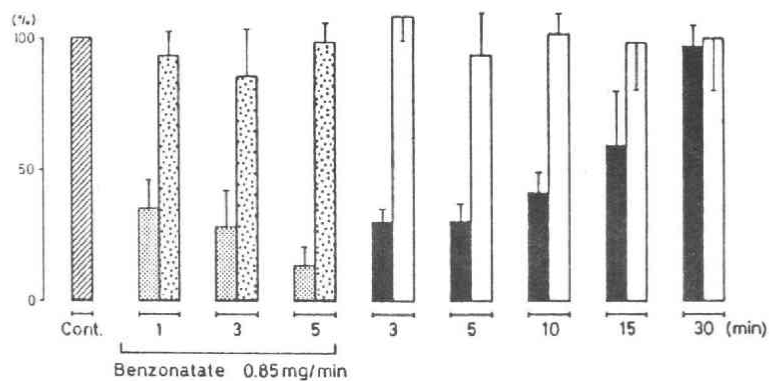


Fig.1-15. Effects of benzonatate on the cough response (stippled , solid) and the increase in intratracheal pressure (stippled , solid) elicited by electrical stimulation of the tracheal mucosa. Benzonatate was infused close i.a. in a dose of 0.85 mg/min for 5 min. Each column is the mean value with S.E. for four experiments. For other explanations, see Fig.1-14.

1-2-2 咳嗽反射の誘発段階における morphine および codeine の影響

<実験方法>

1-2-1 と同様の方法で行った。

薬物は次のものを用いた：morphine hydrochloride（武田薬品），codeine phosphate（三共）。適用量はすべて塩基としての用量で表現した。薬物は生理食塩液に溶解し，気管血管内適用の場合は，灌流路中のゴム管より，0.05mlを20秒間で行った。また，静脈内適用の場合は，桡側皮静脈内に行った。

<実験結果>

a) Morphine の気管血管内適用による影響

Morphine の 0.1mg i.a. 適用では，IP に対する直接作用は認められなかった。一方，気

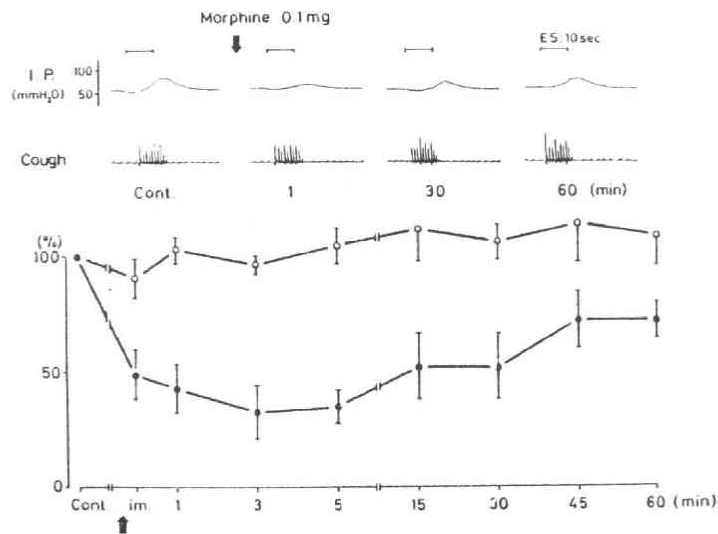


Fig.1-16. Effects of morphine on the responses of cough and intratracheal pressure (I.P.) elicited by electrical stimulation (ES) of the tracheal mucosa. Morphine was injected close i.a. in a dose of 0.1 mg at the arrow. The stimuli were given immediately (im.) and at 1, 3, 5, 15, 30, 45, and 60 min after a single close drug injection. Upper shows typical recordings. Lower shows time courses of the effect on the responses of cough (○—○) and I.P. (●—●). The ordinate gives percentage of control response. Each point is the mean value with S.E. for five experiments.

管粘膜の電気刺激による IP の増加は, morphine により抑制が認められたが, 咳嗽反射には影響がみられなかった。IP 増加の抑制は 15 分後より回復がみられた (Fig.1-16)。

b) Codeine の気管血管内適用による影響

Codeine の 1.0mg i.a. 適用においても morphine と同様に, IP に対する直接作用は認められなかった。一方, 電気刺激による IP の増加は, codeine により抑制が認められた。しかし, 咳嗽反射には影響がみられなかった。IP 増加の抑制は, 15 分後より回復傾向がみられた (Fig.1-17)。

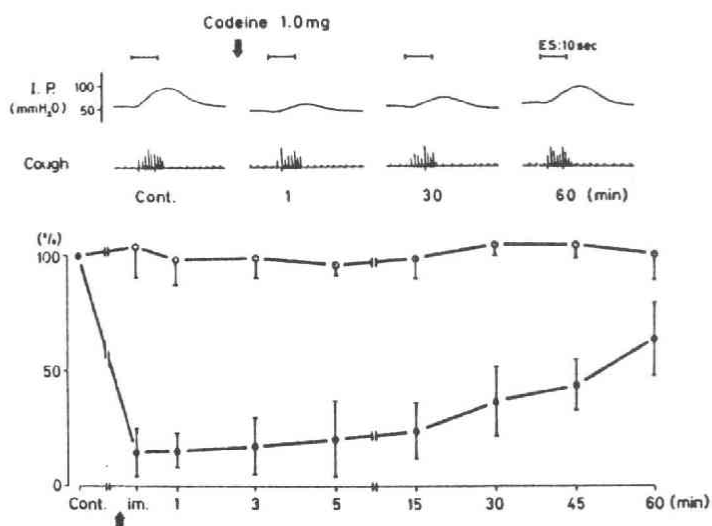


Fig.1-17. Effects of codeine on the responses of cough and intratracheal pressure (I.P.) elicited by electrical stimulation (ES) of the tracheal mucosa. Codeine was injected close i.a. in a dose of 1.0 mg at the arrow. For other explanations, see Fig.1-16.

c) Morphine および codeine の静脈内適用による影響

Morphine 0.1mg/kg および codeine 1.0mg/kg のそれぞれ i.v. 適用により、電気刺激による IP の増加および咳嗽反射はともに抑制された。これらの抑制は、適用45分後には回復がみられた (Fig.1-18)。

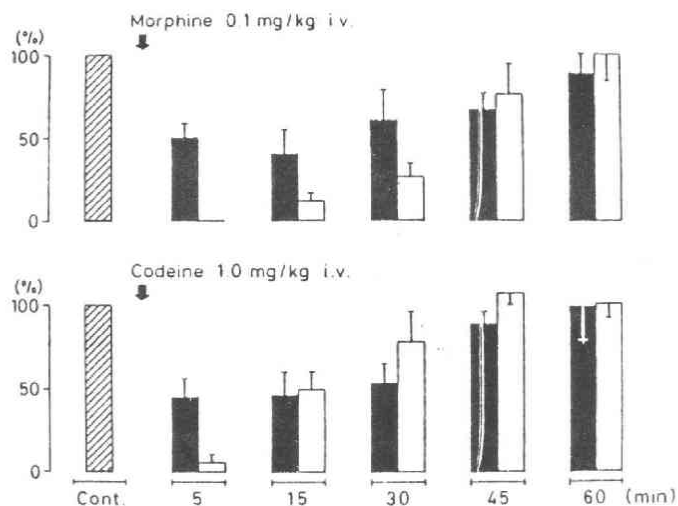


Fig.1-18. Effects of morphine and codeine given i.v. on the responses of cough (□) and intratracheal pressure (■) elicited by electrical stimulation of the tracheal mucosa. The stimuli were given at 5,15,30,45 and 60 min after an i.v. administration of a drug into the cephalic vein. The ordinate gives percentage of control response. Each column is the mean value with S.E. for five experiments.

1—2—3 迷走神経の遠心性電気刺激による気管支平滑筋収縮反応に及ぼす morphine および codeine の影響

<実験方法>

右気管支動脈血液灌流標本 (Yamatake ら, 1978b) を用いた。すなわち、イスを pentobarbital-Na (30mg/kg i.v.) で麻酔後、頸部正中切開により気管を露出し、気管カニユーレを挿入した。全身血圧を左側大腿動脈より、心拍数を血圧の収縮期圧に同期させた心拍計により測定した。次いで、dechamethonium bromide (0.4mg/kg i.v. 処置、その後1時間毎に 0.2mg/kg i.v. を追加) により不動化した後、人工呼吸下に右第5肋間で開胸した。人工呼吸は、陽圧人工呼吸器 (夏目製作所, KN-50) を用いて、1分間20回の割合で行った。第5肋間動脈より分岐する右気管支動脈にカニユーレを挿入し (Fig.1-19)、右大腿動脈からの血液を蠕動ポンプ (東京理化器械, C-16) を用いて、右気管支動脈へ定流量灌流した。灌流圧を灌流路中の側管より

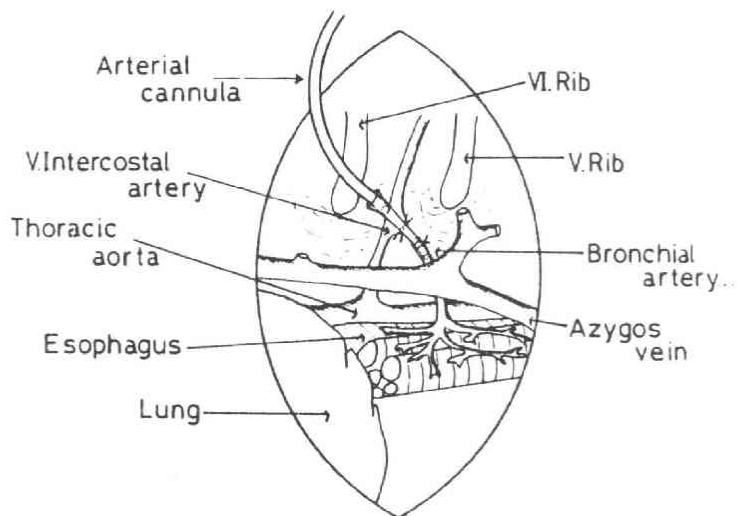


Fig.1-19. Schematic illustration of the general aspects of the procedure for cannulation to the right bronchial artery.

圧トランスジューサーを介して測定し、灌流圧が全身血圧と等しくなるように、実験毎に流量を調節した。血液灌流に際して、heparin 500 units/kg を i.v. 処置し、その後1時間毎に 100 units/kg を追加した。

頸部において、右迷走神経を露出させ、切断末梢端を白金双極電極により電気刺激した。電気刺激は、周波数 20Hz、持続 1msec、電圧 4—6 V の矩形波により 10秒間行った。気管支平滑筋の反応は、Konzett-Rössler 法 (Konzett ら, 1940) 変法によりオーバーフローする空気量を指標として、呼吸流量計 (日本光電, MFP-1T) により測定した (Fig.1-20)。薬物反応の評価は、薬物適用前の収縮反応を 100% として行った。

薬物適用量は、塩基としての用量で表現した。薬液は灌流路中のゴム管より 0.05ml を 20秒間で気管支動脈内に適用した。

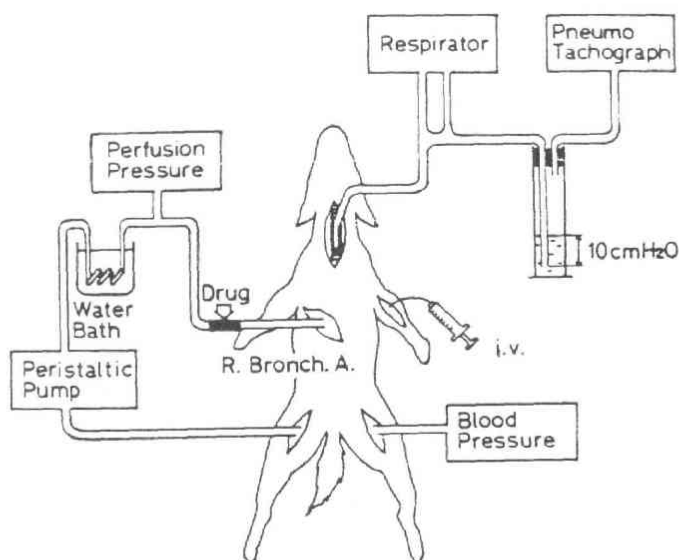


Fig.1-20. Diagram of the preparation for perfusing the right bronchial artery with the femoral arterial blood and for evaluating airway responses in the dog. Details in text.

<実験結果>

頸部迷走神経切断末梢端の電気刺激により、著明な気管支収縮が認められた。この気管支収縮に対して、生理食塩液適用では影響がみられなかった。Morphine の 0.1mg および codeine の 1.0mg i.a. 適用では、気管支平滑筋に対する直接作用は認められなかった。しかし、両薬物ともに、迷走神経刺激により誘発される気管支収縮反応を抑制した(Fig.1-21)。

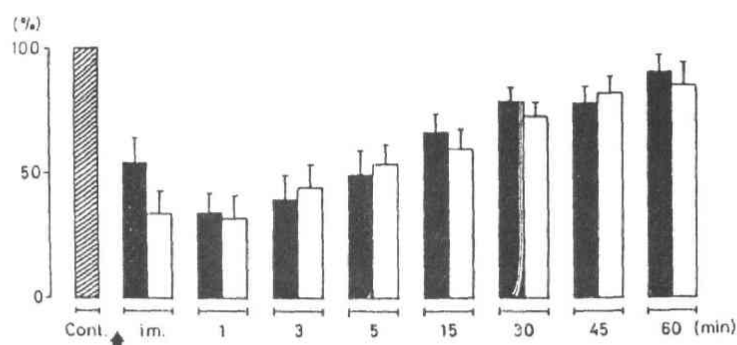


Fig.1-21. Effects of morphine and codeine on the bronchoconstriction induced by vagal stimulation. Morphine (■) and codeine (□) were injected close i.a. in a dose of 0.1 and 1.0 mg, respectively, at the arrow. The stimuli were given immediately (im.) and at 1,3,5,15, 30, 45 and 60 min after a single close drug injection into the right bronchial artery. The ordinate gives percentage of control response. Each column is the mean value with S.E. for five experiments.

第3章 考 察

気管血管の血液灌流については、Himori ら (1976) の報告があるが、本実験では気管血管の血液灌流部位を局限し、咳嗽反射誘発のための電気刺激部位である気管上部に局所的に薬物を適用できる標本を考案した。本標本では 気管 A を呼吸および咳嗽反射の測定に用いる気管 B 以下の部分と分離したことから、気管 A では呼吸時および咳嗽反射時における肺からの気流の影響を受けることなく、気管平滑筋反応および血管反応を検索できる。

本実験において、ACh は histamine よりも強い気管平滑筋の収縮作用を示した。Wasserman (1975) はイヌにおいて、ACh と histamine は同程度の気道抵抗増大作用がみられるという。一方、イヌの摘出気管、気管支、細気管支において、ACh は、histamine より強い収縮を起こすことが報告されている (Yamatake ら, 1978a)。また、迷走神経切断あるいは atropine の前処置は、histamine による気道抵抗の増大を抑制あるいはほとんど消失させるということが報告されており (DeKock ら, 1966; Simonsson ら, 1967; Mills ら, 1970), histamine による気道収縮には、平滑筋に対する histamine の直接作用に加えて、ゴリン作動性の気管支収縮反射の関与が考えられる。Mills ら (1970) は、上記の迷走神経反射弓は気管支上皮の刺激受容器の刺激により起こると考えている。したがって、ACh が histamine より強い気管平滑筋反応を示したことは、これらの薬物の平滑筋に対する直接作用が異なることに起因すると考える。

咳嗽反射時における全身血圧の下降は、気管粘膜の器械的刺激 (Widdicombe, 1954a) あるいは延髄の電氣的刺激 (Chou ら, 1975) により誘発された咳嗽反射時にも認められている。本実験における咳嗽反射時に全身血圧が下降する結果からも、咳嗽反射を誘発する種々の刺激は、血圧下降を惹起することが確認できた。

気管粘膜の器械的刺激は、迷走神経反射を介して気管支収縮を起こすことが報告されている (Widdicombe, 1963)。本実験でも気管 A の粘膜あるいは上喉頭神経切断中枢端の電気刺激、さらに気管 B 粘膜の器械的刺激によって、気管収縮が観察された。この気管収縮は、咳嗽反射より遅れて出現しており、また、atropine の i.a. 適用により抑制されたことから、迷走神経の活性化に起因していることが考えられる。

気管粘膜刺激による灌流圧の減少すなわち気管血管の拡張反応は、atropine で抑制されなかったが、この血管拡張反応については、第4編で検討した。

Salem ら (1964) は、気管支収縮が咳嗽反射の引き金になるという仮説を提唱したが、この仮説は、ephedrine や isoproterenol のような気管支拡張薬が咳嗽を緩和すること、あるいは、acetylcholine のような気管支収縮薬の吸入がヒトにおいて咳嗽を誘発するという報告 (Tiffeneau, 1957) に基づいて考えられた。本実験において、ACh の前甲状腺動脈内への適用は、histamine と同様に強い気管収縮があるにもかかわらず、咳嗽反射を誘発しなかつ

た。その上、気管Aに局所適用した isoproterenol および papaverine は、気管平滑筋を強く弛緩し、さらに、咳嗽に伴う気管収縮を抑制した。しかし、両薬物ともに咳嗽反応に影響を与えなかった。

以上の事実から、Salem ら (1964) により提唱された咳嗽の末梢性機序における仮説を示持することは困難であり、この仮説については考え直す必要があると思われる。

咳受容器を麻酔する薬物は、咳を末梢性に遮断あるいは緩和することが考えられる。しかし、局所麻酔薬の鎮咳作用についての報告は少ない。基礎研究では、Widdicombe (1954a) が procaine の吸入により、ネコで鎮咳効果を認め、Kasé (1955) は、イヌにおいて、大腿静脈内および小脳延髄槽内に適用した procaine が鎮咳作用を示すことを報告している。さらに、柳浦 (1958) も気管内適用した procaine により鎮咳効果がみられることを報告している。臨床研究では、Eder (1954) が procaine について、Steinhaus ら (1963) が lidocaine について報告しているのみである。いずれにしても、局所麻酔薬の鎮咳効果に対するこれまでの研究では、本実験に用いた標本のように、咳嗽反射誘発のための刺激部位に局所的に薬物を作用させたわけではない。一部の研究において吸入適用が行われているが、これも厳密な意味では、いわゆる咳受容器の段階にのみ薬物が作用した結果とは言いがたい。本研究では、咳受容器の段階のみに対する薬物の作用を明らかにするため、この条件を満たす標本を考案した。この標本において procaine および lidocaine は咳嗽を抑制したことから、これらの薬物は咳受容器の段階に作用して鎮咳効果を示すことが明らかになった。また、これらの結果から、気管上部血液灌流標本は、咳受容器の段階に作用する薬物の評価に有用であることが示唆された。

Benzonatate の鎮咳作用は、肺の伸張受容器に対する選択的な麻酔作用に起因するといわれている (Bucher, 1956; Bein ら, 1957)。伸張受容器に対する benzonatate の麻酔作用強度は、procaine の25倍、lidocaine の10倍であるという (Bein ら, 1957)。その上、benzonatate は、伝導、浸潤、表面麻酔作用も procaine および lidocaine よりも強い (Bein ら, 1957)。しかし、benzonatate は procaine や lidocaine と異なり、本実験で咳嗽誘発のための刺激部位へ動脈内適用した場合、咳嗽反応に影響を及ぼさなかった。また、由井蘭 (1967) は、benzonatate の静脈内適用において、イヌ気道の感受性神経末端に対する作用を検討し、麻酔作用のないことを報告している。したがって、咳受容器の抑制作用を局所麻酔作用の強さで説明することは困難であり、少なくとも伸張受容器と咳受容器では、薬物に対する応答に相違のあることが示唆される。

本実験で用いた morphine の 0.1mg および codeine の 1.0mg の用量は、無麻酔無拘束犬の静脈内適用による 50% 鎮咳量である 0.1 および 1.0mg/kg (Yanaura ら, 1974) を参考にして設定した。しかし、本実験で用いた標本は麻酔下であり、他の状態も無麻酔無拘束犬と異なる。麻酔によって薬物の鎮咳効果が影響されるという報告もある (Kasé ら, 1969) ことから、本標本において morphine 0.1mg/kg i.v., codeine 1.0mg/kg i.v. 適用による鎮咳効果を検討したところ、無麻酔無拘束犬と同様な鎮咳効果がみられた。したがって、本実験で用いた morphine および codeine の動脈内適用の用量においては、鎮咳作用を示す用量を静脈

内適用した場合と比べて、気管部分を灌流する血液量を考えると、十分な血中濃度が上部気管血管内に存在すると考える。

本実験で用いた、morphine および codeine の動脈内適用量および鎮咳用量の静脈内適用で気管平滑筋の収縮は認められなかった。このことは、codeine が臨床上治療用量で気道収縮を示さないという報告 (Salem ら, 1964) と一致した。一方、両薬物は咳嗽反射に伴う気管収縮を強く抑制した。さらに、両薬物は迷走神経の電気刺激による気管支収縮を抑制した。これらの結果から、morphine および codeine は、迷走神経末端からの acetylcholine の遊離を抑制することが考えられる。Schaumann (1957) および Paton (1957) は、morphine が eserine 処置したモルモットの摘出回腸からの acetylcholine の遊離を抑制することを報告している。また、ネコで側脳室前角からの acetylcholine 遊離が morphine 適用によって抑制されるという (Beleslin ら, 1965)。さらに、Kennedy ら (1967) によれば、morphine は心臓の節後コリン作働性線維からの acetylcholine 遊離を抑制するという。咳嗽反射時に認められる気管収縮は、中枢神経を介する迷走神経の活性化に起因する。したがって、気管収縮に対する morphine および codeine の抑制作用は、気管の迷走神経遠心性線維末端からの acetylcholine 遊離を抑制することに起因すると考える。

以上のことから、morphine および codeine は、咳受容器の段階では作用を示さないことが確認できた。さらに、鎮咳用量では、気道収縮を起こすことなく、むしろ咳嗽反射に伴う気道収縮を抑制することから、両薬物は、中枢性鎮咳作用とともに、末梢においても咳嗽に対して抑制的に働くことが明らかとなった。

第2編 咳嗽反射に及ぼす末梢気道反応の影響

咳嗽反射の呼出気流の通路である気道の緊張状態は、末梢性因子として咳嗽反射に影響を及ぼしており、咳嗽反射時の気管支収縮は呼出気流の加速に役立っている(Widdicombe, 1954a)。したがって、気管支拡張薬は、咳嗽そのものを阻止できなくても、緩和することは可能であると考ええる。

これまで、気管支拡張作用を有する ephedrine (Kasé, 1955; Hara ら, 1959; Kalish, 1963; Sokoloff, 1961), methamphetamine (Kasé, 1955), phenylpropanolamine (Winter ら, 1954), homarylamine (Stefko ら, 1961; Bickermann ら, 1960), methoxyphenamine (Hara ら, 1959), p-hydroxyephedrine (Kohli ら, 1960) の鎮咳作用が報告されている。しかし、これらの薬物は気管支拡張作用だけでなく、中枢作用をはじめとして、他の薬理作用をもっており、鎮咳効果が気管支拡張作用にのみ由来するかは検討されていない。一方、強い気管支拡張作用を有する isoproterenol (Siegmond ら, 1947; Bresnick ら, 1949; Hawkins ら, 1951a, 1951b; Hebb ら, 1949) について、Knoll (1960) は、他薬物との併用で喘息や咳嗽に対する使用を推奨している。しかし、isoproterenol の鎮咳効果は明らかにされていない。

Salem ら, (1964) は、気管支収縮が咳受容器の刺激に対して引き金の役目を果たすことを提唱し、気管支拡張薬は引き金となる気管支収縮を抑制することにより、鎮咳作用を表すと示唆している。しかし、本研究では第1編において、咳嗽反射の誘発段階における isoproterenol の影響を検討し、isoproterenol が咳嗽反射の誘発段階には全く影響を及ぼさないことを確認した。

そこで、本編では咳嗽反射に及ぼす末梢気道反応の影響を検討するために、気管支より末梢の気道にのみ薬物を局所適用する方法（右気管支動脈血液灌流標本）(Yamatake ら, 1978b) を応用して、慢性的に気管支動脈ヘカニューレを留置する標本を考案、作製した。さらに、この標本を用いて末梢気道に対して局所的に薬物を適用させ、全身に薬物が影響を及ぼさない条件下で、末梢気道の収縮および拡張状態が咳嗽反射に及ぼす影響を検討した。

第1章 気管支動脈内慢性的カニューレーション標本の考案

＜実験方法＞

a) 右気管支動脈に対する慢性的カニューレーション

体重10—13kgの雄性雑種成犬を用いた。動物を pentobarbital-Na30mg/kg i.v. 麻酔下、左側を下位として横臥位に固定した。カフ付気管カニューレを口腔より挿入し、これを介して人工呼吸（1回送気量20 ml/kg, 呼吸数20回/min）を行った。手術はすべて無菌的に行った。右胸部より背頸部にかけて剃毛し、消毒後、右第5肋間において開胸した。第5肋間動脈より分岐する右気管支動脈に、血流の障害を防ぐため、肋間動脈を介してカニューレ（ヒビキNo.3,

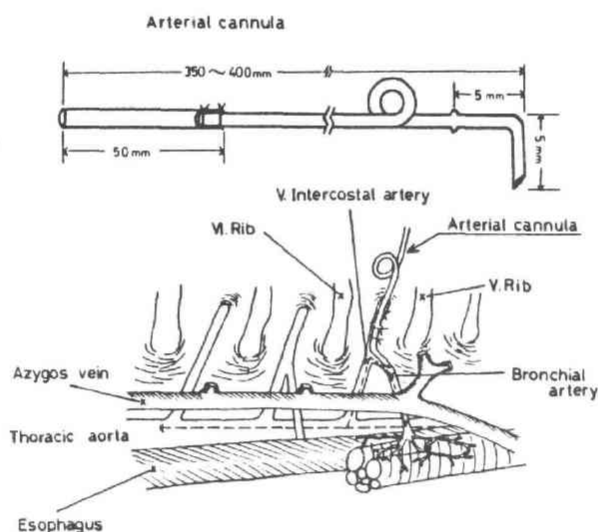


Fig.2-1. Schematic illustration of arterial cannula and the general aspects of the procedure for chronic implantation of the arterial cannula. The arterial cannula was placed in the right bronchial artery through the intercostal artery. Details in text.

外径 1 mm) を挿入した。カニューレは、肋間筋の動きによる影響を避けるために先端より約 15 - 20 mm の部分をループ状にした (Fig.2-1)。また、カニューレ内には heparin 溶液 (500 units/ml 生理食塩液) を満たした。

カニューレの先端より約 10 mm の部分を肋間筋に結紮固定後閉胸し、カニューレは皮下を通して背頸部に他端を露出させ、結紮固定した。留置したカニューレ内に、heparin 溶液 (500 units/ml 生理食塩液) を 0.15-0.2ml 隔日処置した。

b) 慢性的カニューレーション標本の反応性の確認

手術後、10 日以上経過した標本の反応性を Konzett-Rössler 法 (Konzett ら, 1940) 変法により測定した。Pentobarbital-Na 30mg/kg i.v. 麻酔下に背位固定し、decamethonium bromide 0.4mg/kg i.v. で不動化した後、人工呼吸 (1 回送気量 20ml/kg, 呼吸数 20 回/min, 負荷圧 10 cmH₂O) を行った。送気時にオーバーフローする空気量は、呼吸流量計 (日本光電, MFP-1T) を用いて測定した。また、第Ⅱ誘導による心電図の R 波に同期させた心拍計により心拍数を測定した。記録は全てポリグラフ (日本光電, RM-85) を用いて行った。

薬物は次のものを用いた: histamine dihydrochloride (和光純薬工業), isoproterenol hydrochloride (Sigma)。適用量は塩基としての用量で表現した。薬物は、生理食塩液に溶解し、気管支動脈カニューレより 0.17 ml/min の割合で 5 分間持続注入した。

<実験結果>

慢性的カニューレーション標本の反応性の確認を histamine および isoproterenol 適用により行った。Histamine 10ug/min および isoproterenol 3ug/min のそれぞれ 5 分間の持続注入による典型的な反応を Fig.2-2 に示した。

Histamine の 10ug/min 5 分間持続注入により、注入開始後ただちにオーバーフロー量の増加、すなわち気道抵抗の増大が認められ、5 分後に気道抵抗増大の最大反応が認められた。持続注入中止後は、速やかに回復がみられた。心拍数には、ほとんど影響がみられなかった。

Isoproterenol の 3ug/min 5 分間持続注入においては、注入開始後徐々にオーバーフロー量の減少、すなわち気道抵抗の減少が認められた。最大反応は、持続注入中止の約 1 分後にみられた。持続注入中止後における気道抵抗の回復は、histamine に比して持続的であった。心拍数は、わずかな増加がみられた例もあったが、全体としては、ほとんど影響がみられなかった。

以上、histamine および isoproterenol により気道収縮および拡張が確認された標本のみを咳嗽の実験に用いた。

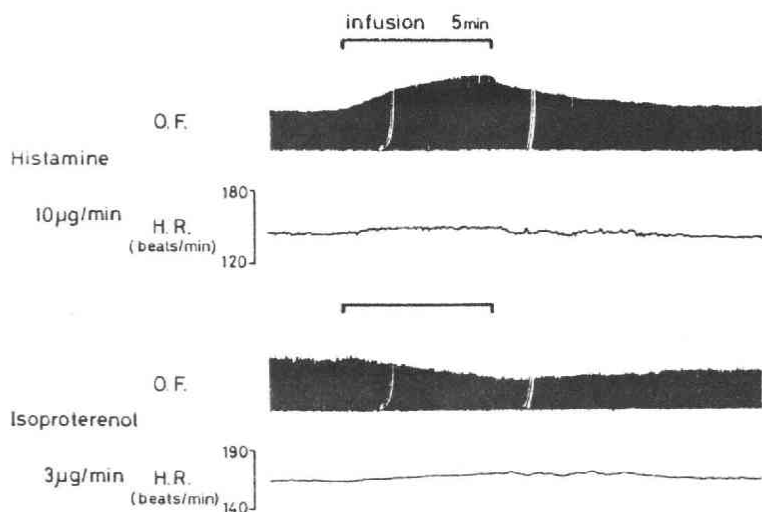


Fig.2-2. Responses of the ventilation overflow (O.F.) and heart rate(H.R.) to infused histamine and isoproterenol. Drugs were infused for 5 min into the right bronchial artery. The tests were a modification of the Konzett-Rössler method.

第2章 咳嗽反射に及ぼす末梢気道の収縮・弛緩状態の影響

2-2-1 Isoproterenol および histamine の影響

<実験方法>

第1章で作製し、反応性を確認した標本を用いた。Pentobarbital-Na 20mg/kg i.v. 麻酔下

に背位固定し、口腔よりカフ付気管カニューレを気管内に挿入した。咳嗽反射は、カフ付気管カニューレのカフ部に円板型白金電極を装着したもの (Fig.2-3) を用いて、気管膜性壁の電気

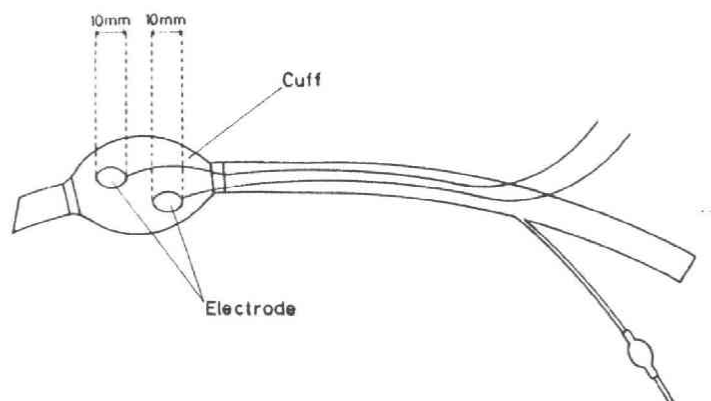


Fig.2-3. Schematic illustration of electrode-cannula. Electrode:platinum disc electrode.

刺激により誘発した。電気刺激は、電子管刺激装置 (日本光電, MSE-3R) を用い、アイソレーター (日本光電, MSE-JM) を介して、周波数 20 Hz, パルス幅 1msec, 電圧 4—8 V の矩形波により 10 秒間行った。電気刺激は、薬物適用前 5 分間隔で 2—3 回、薬物適用 (持続注入) 開始後 1, 3, 5 min, 中止後 1, 3, 5, 10, 15, 30 min に行った。咳嗽反射は、気管カニューレより呼吸流量計 (日本光電, MFP-1T) を介して測定した。また、第Ⅱ誘導による心電図および心拍数を測定した。記録は全てポリグラフ (日本光電, RM-85) を用いて行った。咳嗽の反応は、その頻度および振幅で評価し、それぞれの反応率を薬物適用前に対するパーセントで表した。

標本は反復使用した。その場合、少なくとも 1 週間の間隔を置いた。実験終了後は、1% pontamine sky blue 生理食塩溶液を留置カニューレより注入し、薬物適用域を確認した。

薬物は次のものを用いた: isoproterenol hydrochloride (Sigma), histamine dihydrochloride (和光純薬工業)。適用量は塩基としての用量で表現した。薬物は、生理食塩液に溶解し、気管支動脈カニューレより 0.17 ml/min の割合で 5 分間持続注入した。

<実験結果>

生理食塩液 0.17 ml/min の 5 分間持続注入では、咳嗽反射の頻度および振幅ともに影響は認められなかった。また、持続注入中止 30 分後においても、咳嗽反射の頻度、振幅ともに変化はみられなかった (Fig.2-4)。心拍数に対しては、isoproterenol 3μg/min の持続注入でわずかに増加した例が一部にみられたが、全体的には各薬物適用により影響はみられなかった。

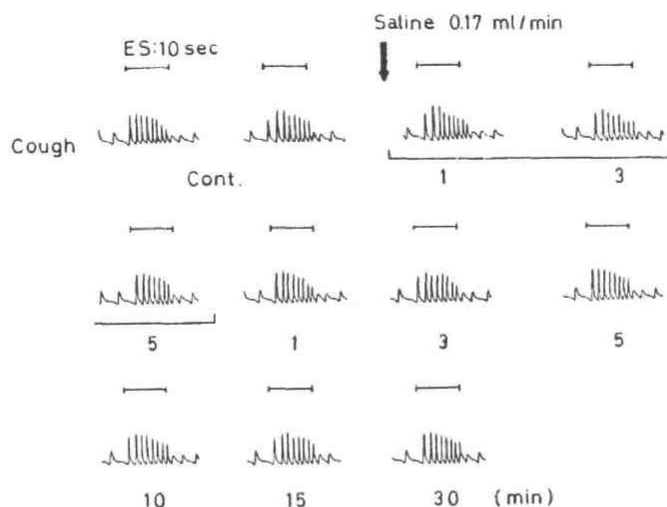


Fig.2-4. Effect of saline on the response of cough. Cough was induced by electrical stimulation (ES) of the upper tracheal mucosa. Saline was infused with a pump for 5 min into the right bronchial artery.

a) Isoproterenol

Isoproterenol $1\mu\text{g}/\text{min}$ の5分間持続注入により、咳嗽反射の頻度には影響が認められなかった。振幅に対しては、最大14%の抑制がみられたが、対照に比して有意な差は認められなかった。 $3\mu\text{g}/\text{min}$ の5分間持続注入時の典型的な咳嗽反応を Fig.2-5 に示した。頻度には影響が認められなかったが、振幅は最大25%の有意な抑制が認められた。この抑制は、1および $3\mu\text{g}/\text{min}$ 適用でそれぞれ持続注入中止10および15分後には認められなかった (Fig.2-6)。

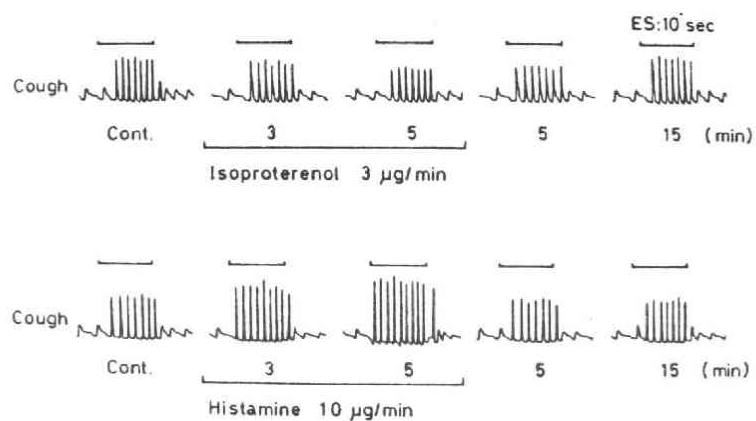


Fig.2-5. Effects of isoproterenol and histamine on the response of cough. Cough was induced by electrical stimulation (ES) to the upper tracheal mucosa. Drugs were infused for 5 min into the right bronchial artery.

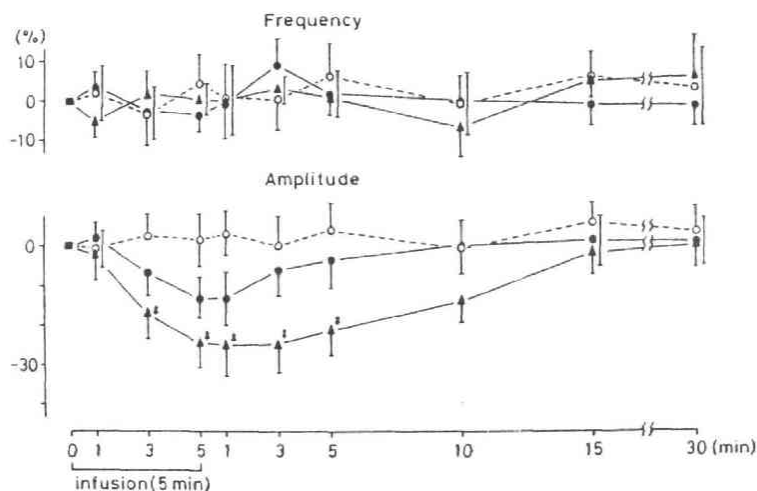


Fig.2-6. Effects of isoproterenol on the frequency and amplitude of coughs. Isoproterenol was infused i.a. at a rate of $1 \mu\text{g}/\text{min}$ ($\bullet\text{---}\bullet$) and $3 \mu\text{g}/\text{min}$ ($\blacktriangle\text{---}\blacktriangle$) for 5 min into the right bronchial artery. $\circ\text{---}\circ$:saline. Electrical stimuli for inducing coughs were given at 1, 3 and 5 min after start of and 1, 3, 5, 10, 15 and 30 min after cessation of i. a. drug infusion. The ordinate gives percentage of control response. Each point is the mean value with S. E. for five to six experiments, * $p<0.05$ vs. saline.

b) Histamine

Histamine $3\mu\text{g}/\text{min}$ の 5 分間持続注入により，咳嗽反射の頻度および振幅ともに増加がみられたが有意な差ではなかった。 $10\mu\text{g}/\text{min}$ 持続注入時の典型的な咳嗽反応を Fig.2-5 に示した。 $10\mu\text{g}/\text{min}$ 持続注入では，頻度においては最大 32%，振幅においては最大 41%の有意な増加が認められた。この頻度および振幅の増加は，3 および $10\mu\text{g}/\text{min}$ 適用ともに，持続注入中止 5 分後には認められなかった (Fig.2-7)。

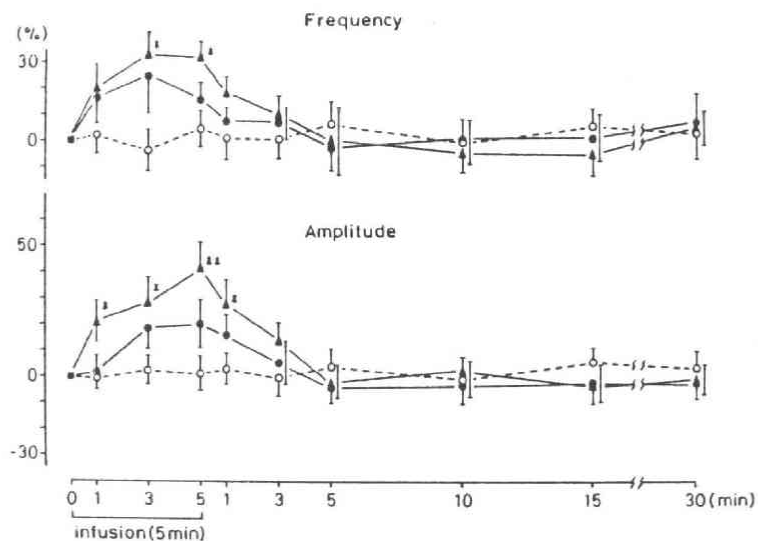


Fig.2-7. Effects of histamine on the frequency and amplitude of coughs. Histamine was infused i. a. at a rate of 3 $\mu\text{g}/\text{min}$ (●—●) and 10 $\mu\text{g}/\text{min}$ (▲—▲) for 5 min into the right bronchial artery. ○—○ : saline. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs. saline. For other explanations, see Fig.2-6.

c) 薬物適用域の確認

実験終了後の薬物適用域の確認では、咳嗽誘発のための電気刺激部位には、すべての標本について pontamine sky blue による青染は認められず、気管分岐部以降の右肺全体および左肺の一部に青染が認められた。

2-2-2 Atropine および benzonatate の影響

＜実験方法＞

2-2-1と同様の方法により行った。

薬物は次のものを用いた：atropine sulfate（和光純薬工業），benzonatate（Tessalon, Ciba）。

適用量は塩基としての用量で表現した。薬物適用は、生理食塩液に溶解したもの、あるいは注射液を気管支動脈カニューレより 0.17 ml/min の割合で 5 分間持続注入した。

<実験結果>

a) Atropine

Atropine の 30 μ g/min 5分間持続注入では、咳嗽反射の頻度および振幅ともに、ほとんど影響はみられなかった。100 μ g/min では、振幅にのみ最大 13% の軽度の抑制がみられたが、有意な差は認められなかった (Fig.2-8)。

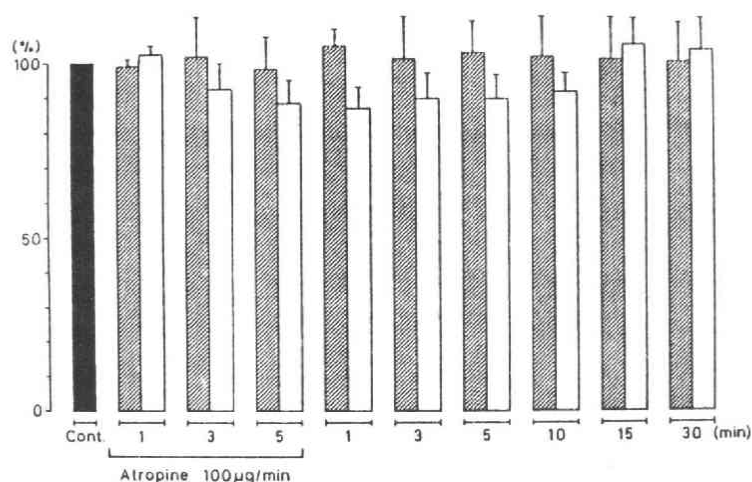




Fig.2-8. Effects of atropine on the frequency () and amplitude () of coughs. Atropine was infused i.a. at a rate of 100 μ g/min for 5 min into the right bronchial artery. Each column is the mean value with S. E. for five experiments. For other explanations, see Fig.2-6.

b) Benzonatate

Benzonatate の 0.85mg/min 5分間持続注入により、咳嗽反射の振幅にはほとんど影響がみられなかった。しかし、頻度においては、最大 32% の有意な抑制が認められた。この抑制

は、持続注入中止 30 分後には認められなかった (Fig.2-9)。

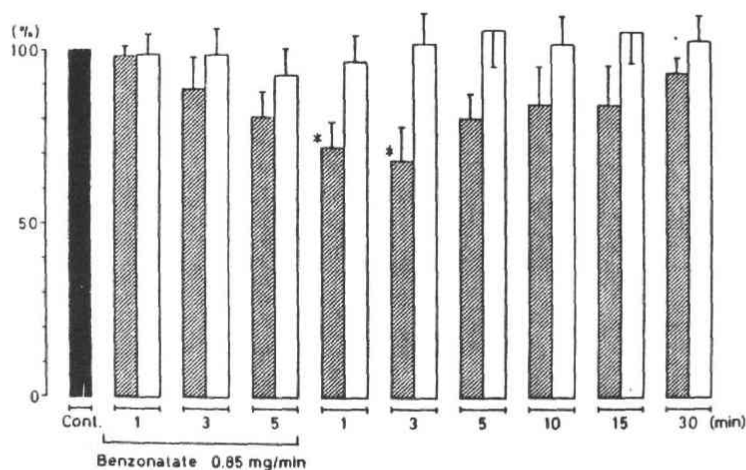




Fig.2-9. Effects of benzonatate on the frequency () and amplitude () of coughs. Benzonatate was infused i.a. at a rate of 0.85 mg/min for 5 min into the right bronchial artery. Each column is the mean value with S. E. for five experiments. * $p < 0.05$ vs. saline. For other explanations, see Fig.2-6.

第 3 章 考 察

誘発された咳嗽反射に及ぼす末梢気道の収縮あるいは拡張状態の影響を検索するためには、

薬物が咳嗽反射誘発のための刺激部位に影響を及ぼすことなく、末梢気道にのみ局所的に作用することが必要である。末梢気道に薬物を局所適用するためには、気管支動脈血液灌流標本 (Yamatake ら, 1978b) を用いればよいが、この標本は開胸下であるため、咳嗽反射を誘発させることは不可能である。そこで、気管支動脈にカニューレを挿入した後、急性的に閉胸した状態で咳嗽反射を誘発させたところ、Fig.2-10 のAに示したように、呼吸曲線および咳嗽反応は非常に不整であった。これは、急性的に閉胸した場合では気胸状態にあるためと思われる。

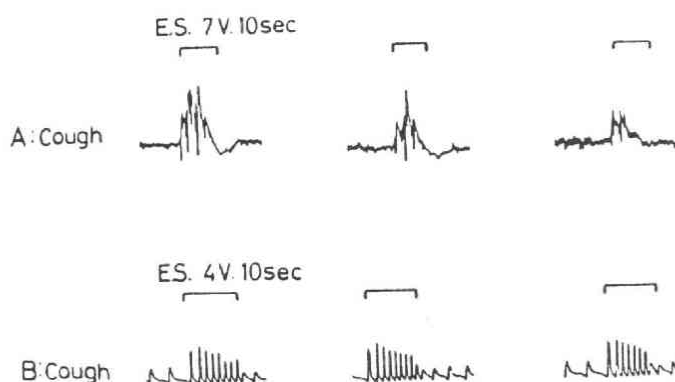


Fig.2-10. Responses of cough elicited by electrical stimulation (E. S.) of the tracheal mucosa. Details in text.

そこで、閉胸後10日を経過した同一の標本で検討したところBに示したような咳嗽反応を得ることができた。したがって、必要にしてかつ十分な咳嗽反応を得るためには、慢性的な標本が必要であることから、本実験では気管支動脈内慢性的カニューレーション標本を考案・作製した。

この標本で、実験終了後に1% pontamine sky blue 生理食塩溶液により適用域を確認したところ、気管上部の青染は全く認められなかった。本実験では、咳嗽誘発のための電気刺激を気管上部粘膜に行っていることから、本標本は薬物適用により、咳嗽の誘発段階でなく、誘発された咳嗽反射に対する末梢気道反応のみの影響を検索することが可能である。また、各薬物の動脈内適用により、心拍数にはほとんど影響がみられなかったことより、薬物適用による全身反応の影響を受けることなく、咳嗽反射に対する末梢気道反応のみの影響を検討できると考える。

Isoproterenol 適用により認められた咳嗽振幅抑制の経時的变化は、標本の気道反応性確認でみられた気道抵抗減少の経時的变化と一致していた。このことと、第1編の咳嗽誘発段階において isoproterenol は全く影響を及ぼさない結果を考え合わせると、isoproterenol による咳嗽強度緩和の機序は、Salem ら (1964) の主張する咳受容器刺激の引き金である気道収縮を抑制するのではなく、誘発された咳嗽反射時における気管支筋緊張の緩解であることが確認

された。本実験における isoproterenol の咳嗽強度緩和は、強い作用とは認めがたく、isoproterenol 単独適用による強い鎮咳効果を期待することは難しいと思われる。しかし、isoproterenol は morphine および codeine の鎮咳効果を増強しており (Yanaura ら, 1975), 本実験の結果からも臨床における気管支拡張薬と鎮咳薬の併用適用の意義をさらに裏付けるものと考ええる。

抗コリン作用として十分な量の atropine の適用でも実験的咳嗽の抑制はみられず (Kasé, 1955; 柳浦, 1958), atropine より抗コリン作用が強いとされる ipratropium bromide (Bauer ら, 1976; 柳浦ら, 1978a) でも鎮咳効果はみられない (柳浦ら, 1978b)。本実験でも, atropine は軽度咳嗽強度を抑制したのみであった。同用量における atropine の気道抵抗に対する作用も わずかに抵抗の減少を示しただけであったことから, isoproterenol のように直接的に強い気道拡張を示すものとは異なり, atropine による咳嗽強度の緩和は弱いものと考ええる。

咳嗽反射に対する histamine の振幅増大の経時的变化は、気道反応性の確認でみられた気道抵抗増大の経時的变化と一致していた。第1編における結果と考え合わせると, histamine による気道収縮は、咳受容器の段階で咳嗽反射の誘発に影響を与えるのではなく、誘発された咳嗽反射時の呼気の流速を増加することにより、咳嗽強度に影響を与えることが強く示唆される。一方, histamine の適用により認められた咳嗽頻度の増加については、呼気の流速増加による振幅の増大とは異なり、他の要因が関与している可能性が考えられる。喘息患者 (Curry, 1946; Tiffeneau, 1958) および慢性気道疾患を持つ患者 (Simonsson, 1965) では、健康人より少ない用量の吸入物質で気道抵抗の増大や咳嗽 (Bickerman ら, 1954; Tiffeneau ら, 1959) を誘発しやすいことが報告されている。これら気道過敏性の発生機序としては、 β -交感神経遮断説 (Szentivanyi, 1968), 肺迷走神経緊張説 (滝野, 1971) が古くから主張されている。また、刺激受容器の反応閾値低下説 (Simonsson ら, 1967; Nadel, 1968) も知られている。本実験における histamine による咳嗽強度の増加は, histamine の直接的な気道収縮および迷走神経反射を介する気道収縮 (Herxheimer, 1956; Bouhuys ら, 1960; DeLetona ら, 1961; DeKock ら, 1966; Simonsson ら, 1967; Karczewski ら, 1969; Mills ら, 1970) と咳嗽反射時の気道収縮が、気道内の受容器の反応閾値を低下させることにより、咳嗽反射時の強い気流が気道内の受容器をさらに刺激することに起因すると思われる。また、咳嗽反射時の気道内圧上昇による奇異現象 (Head, 1889a, 1889b) の関与も考えられる。

本実験で用いた標本において、気道の伸張受容器抑制により鎮咳効果を示すとされる benzonatate (Bucher, 1956; Bein ら, 1957) の適用により咳嗽頻度の減少が認められた。したがって今後、末梢に作用点を持つ鎮咳薬の検索に本標本は有用であると考えられる。

第3編 気管支拡張薬の気道分泌に及ぼす影響

咳嗽反射に影響を与える末梢性因子の一つとして、気道分泌物があげられる。気道分泌物は、気道を保護する反面、分泌過多や粘稠化した場合には、有害な刺激として気道に作用し、咳嗽反射の誘因となる。したがって、咳嗽反射に対して末梢性に影響を及ぼす薬物については、特に、その薬物の気道分泌に及ぼす影響を検索する必要があると考える。本研究では、第2編において、isoproterenolが末梢性に作用し、咳嗽反射時における気管支収縮の緩解により、咳嗽反射の強度を緩和するということを明らかにした。しかし、isoproterenolの気道分泌に及ぼす影響については、明らかにされていない。これは、気道分泌物の分泌量を測定する方法が、今日なお満足すべきものがないことに起因するものと考えられる。

気道分泌物の分泌量を測定しようという最初の試みは、1882年Rossbachによって行われた。これは、ネコ、イヌを用い気管を切開して気管粘膜を吸取紙で拭い乾燥状態にさせ、再び粘液が補充されるまでの時間と吸取紙に吸収された粘液量を測定したものである。さらに1910年Hendersonらは、ネコを用いて気管カニューレに取りつけた塩化カルシウムの管に呼気中の水分を吸収させ、この重量増加を測定することにより気道分泌量を測定した。1931年に至って、Floreyらは気管の一部を閉塞し、これにオリーブ油を満たして、取り付けたマンメーター中のオリーブ油の高さを写真撮影して分泌量を測定した。次いで、1932年Schilfは気管内に一定間隔で小さな塩化カルシウム管を置き、これに分泌物を吸収させるというHendersonらの方法の改良法を紹介した。同年、Vollmarは薬物の投与前後について肺の水分含量の変化を測定し、薬物効果を検索した。1938年Gordonoffは肺に注入した油が希釈され変動する状態をレントゲンで観察した。1940年Boydらは気道を部分的に分け、Vollmarと同様に水分量を調べて、気管の水分量が特に増加することを報告した。同年、作野はウサギ耳静脈に適用した色素が気管内に分泌されるのを測定して、色素濃度から分泌量を推定した。さらに1941年、Perryらによって気道分泌量の直接測定により定量的方法が報告された。また、最近、気道分泌腺に³Hラベル化合物を使用して分泌を測定する方法が報告されている（Sturgessら、1972）。

今日、気道分泌の測定に用いられる方法としては、上述のPerryらの方法と作野の方法が主なものとしてあげられる。しかし、これまでの方法では、分泌状態の細かな経時的変動を把握することは、はなはだ困難である。特に交感神経系薬物の気道分泌におよぼす影響については不明な点が多い（Boydら、1943a：今ら、1966：前川、1968）。これは、体内での迅速な分解に至るまでの短い時間の作用態度を追求するためには、これまでの方法では測定が困難であったためと思われる。

本実験では、まず測定方法の問題に主眼を置き、鎮咳効果測定用の刺入電極（Yanauraら、1974）に改良を加え、この電極により測定される電気抵抗値の変動から気道分泌物の分泌状

態を推測する方法を考案し、さらに、この方法を用いて気管支拡張薬の気道分泌に及ぼす影響を検討した。

第 1 章 気道分泌測定法の考案

3 — 1 — 1 刺入電極による電気抵抗値の変化

＜実験方法＞

気道分泌物のごとく、電解質の性質を示す液体が刺入電極の先端を徐々に抱埋してゆく際に電気抵抗値（以下これをERと略す）が減少すれば、刺入電極を用いて気管内の分泌物の状態をERの変化として測定することが可能である。そこで、予備実験として、生理食塩液を用いて検討した。

本実験に用いた刺入電極は Fig.3-1 に示したように、外径 0.2mm のステンレス線を電極本体に用い、絶縁体として薄いビニールを巻きアロンアルファ（東亜合成化学）で接着した。さらに補強のため、これを $\frac{1}{2}$ 注射針用のステンレスパイプに通してアロンアルファで固定した。電極の先端部はカシューを用いて部分被覆を行った。

実験にあたっては、金属性の容器に生理食塩液を入れ、これにスタチーフで垂直に固定した刺入電極を徐々に下降させ、先端部を生理食塩液にわずかに接触させた。この位置でスタチーフを固定し、注射筒を用いて一定量の生理食塩液を金属容器に注入してゆき、電極先端部の生理食塩液の液面を一定間隔で上昇させ、そのときの刺入電極と金属容器の間のERを測定した（Fig.3-2）。ERの測定には、通電による影響を極力避けるため、ホイートストーン橋を用いた。

＜実験結果＞

生理食塩液の液面変動は、1回の注入のたびに約 0.1mm 上昇するように注入量を設定した。注入前の電気抵抗値は11–12k Ω であったが、生理食塩液を注入してゆき電極との接触面が増加すると徐々に減少し、4k Ω まで下降した。さらに、逆に生理食塩液を採取し液面を下降させ、電極との接触面を減少させるとERは増加した（Fig.3-3）。また、ERに経時的な変動があるか否かについて検討するため1分間隔で生理食塩液の液面を上昇させ、途中液面の上昇を中

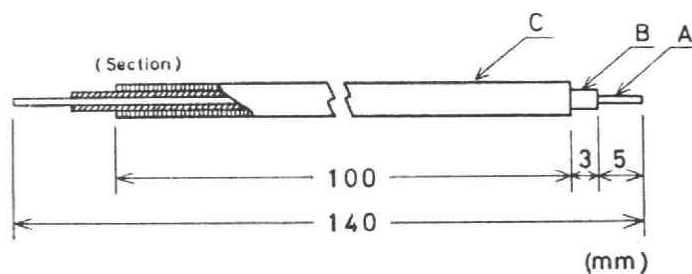


Fig.3-1. Schematic illustration of puncture electrode.

- A : stainless steel wire (0.2mm diameter),
- B : polyvinyl film,
- C : stainless steel needle (size No. 1/2, Natsume).

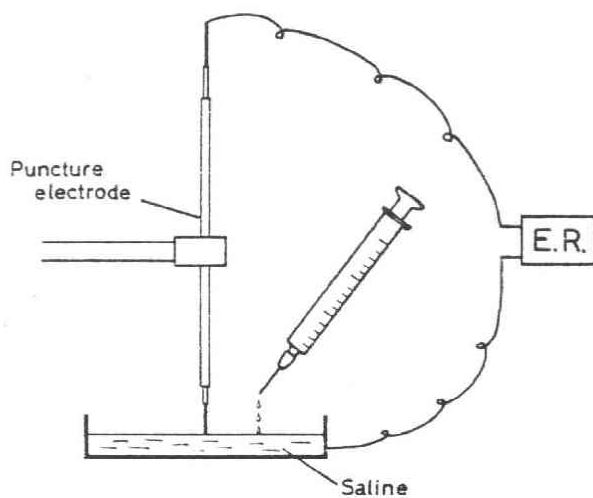


Fig.3-2. Diagram of apparatus for measurement of electrical resistance (E. R.). Details in text.

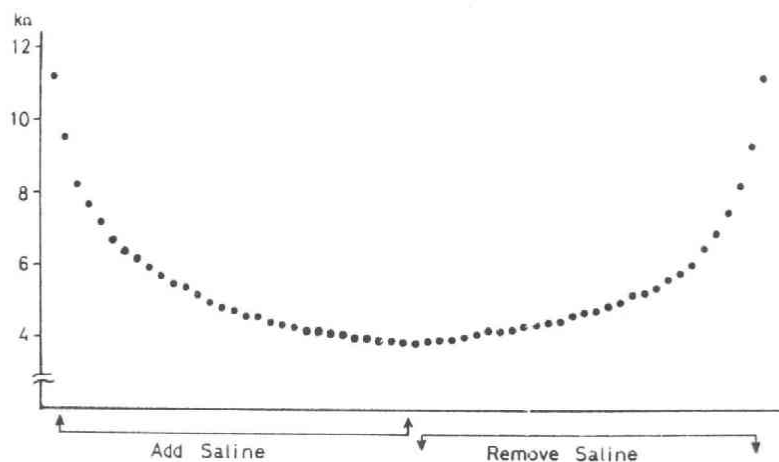


Fig.3-3. Changes in electrical resistance measured by puncture electrode into saline. Details in text.

止し、時間の経過を待つて再び液面を上昇させ、次に同様な逆操作を繰り返し、液面を下降させて測定すると、液面上昇時にはERの減少が認められるが、液面上昇を停止すると、その後の時間経過にかかわらずERは一定の値を示し、さらに引続いて液面を上昇させると、再びERは減少した (Fig. 3-4)。逆に液面を下降させERを増加させた場合にも、同様な現象がみられた。

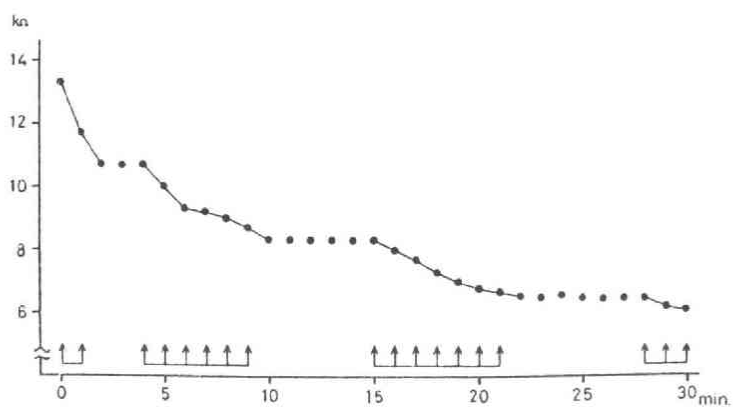


Fig.3-4. Changes in electrical resistance measured by puncture electrode into saline. Saline was treated at the arrow. Details in text.

3-1-2 刺入電極による気道分泌の測定

＜実験方法＞

3-1-1の実験結果に基づき、刺入電極を用いて、すでに気道分泌に及ぼす作用が明らかとなっている2,3薬物の作用を測定し、本法の有用性を検討した。

体重9-14kgの雌雄雑犬を用いた。電極は、カフ付気管カニューレの先端に刺入電極の先を直角に曲げて取付けた。また、カニューレ挿入時に口内粘液から電極先端を保護するためプラスチックのカバーを装着した。カフは空気を満たした時に上部だけが膨張するように下部を固定し、電極先端が気管内面から浮き上がるのを防いだ (Fig.3-5)。また、実験にあたって

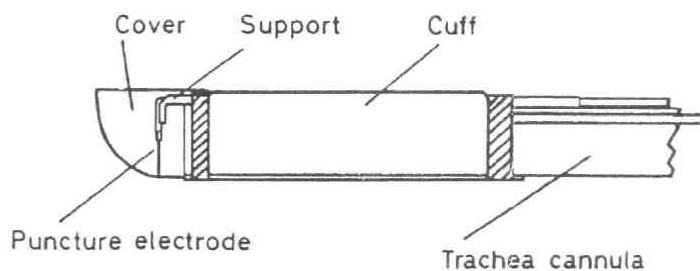


Fig.3-5. Schematic illustration of cannula electrode.

は、あらかじめ測定した量の空気をカフ内に満たして気管カニューレが気管内に密着するようにした。このカニューレ電極を pentobarbital-Na 30-35 mg/kg i.v. 麻酔、背位固定下のイヌの口腔より挿入した。ERの測定は、カニューレ電極と頸部に装着した不関電極間において行った。実験中、気管カニューレを通して行われる呼吸気に適度の温度と湿度を与えるために、保温給湿装置を考案して用いた。実験動物の固定台は、頭部を下方に向けて約15°の角度を持たせるようにした。動物は反復使用した。その際少なくとも1週間以上の間隔をおいた。

薬物反応の測定にあたっては、測定間隔を5分とし、同一のERが3回得られたときを対照として薬物適用後の変化を測定した。実験成績は薬物適用前の値に対する適用後のER変化をパーセントで示した。

薬物は次のものを用いた：pilocarpine hydrochloride (三晃), acetylcholine chloride (第一製薬), atropine sulfate (和光純薬工業)。適用量は塩としての用量で表現した。薬物

適用は桡側皮静脈より行った。

＜実験結果＞

本法の測定原理は、気道分泌が増加することにより電極間抵抗が減少することに基づいている。したがって、ERの減少は、気道内に分泌が増加していることを示し、逆にERの増加は分泌が抑制されていることを示すものである。生理食塩液の0.1ml/kg適用では、適用後より徐々にERの減少がみられ、60分後には約14%の減少がみられた（Fig.3-6）。

a) Pilocarpine

Pilocarpineの0.5mg/kg適用では適用後5分で約20%のERの減少を示し、さらに10分

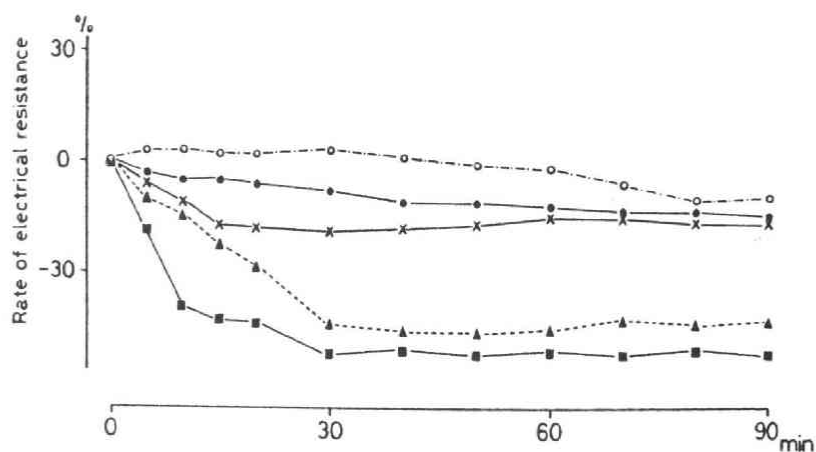


Fig.3-6. Effects of pilocarpine, acetylcholine and atropine on electrical resistance measured by puncture electrode in dogs. Each drug was administered i.v. Each point is the mean value for five experiments.

- : saline,
- ▲---▲ : pilocarpine 0.05 mg/kg,
- : pilocarpine 0.5 mg/kg,
- ×—× : acetylcholine 0.05 mg/kg
- : atropine 1.0 mg/kg,

で40%, その後減少は緩徐となり, 30分で約50%の減少を示し, 以後はほとんど一定の値を示した。Pilocarpine 0.05mg/kg適用では, 0.5mg/kg適用に比して急激ではないが, 15分後には約25%の減少が認められ, さらに30分後からはほとんど一定の値を示した (Fig.3-6)。また, atropine 1.0mg/kgを5分前に処置し, pilocarpine 0.5mg/kgを適用すると, pilocarpine 0.5mg/kg単独適用の場合にみられた最大約50%のERの減少は抑制された (Fig. 3-7)。

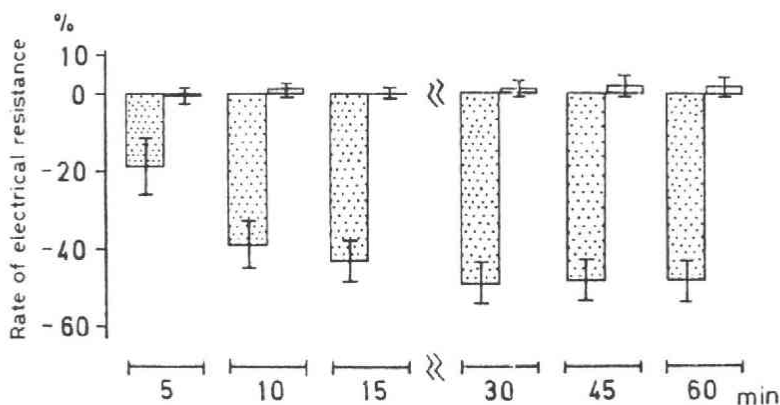


Fig.3-7. Effects of pilocarpine on electrical resistance measured by puncture electrode in dogs pretreated with atropine. Each drug was administered i.v. Each column is the mean value with S. E. for five experiments.

■■■ : pilocarpine 0.5 mg/kg,
 □ : pretreated with atropine 1.0 mg/kg.

b) Acetylcholine

Acetylcholine 0.05mg/kg適用では, 適用後5分で5%, 15分で18%のERの減少がみられ, 約20%減少した30分後からは, わずかに増加する傾向を示し, 60分後には生理食塩液適用の場合と変わらないパターンを示した (Fig.3-6)。

c) Atropine

Atropine の1.0mg/kg適用では, ERは5分後から徐々に増加し, 30分後に5%を示し, こ

れをピークとして減少傾向を示した。90 分後には、生理食塩液適用と同程度を示した (Fig. 3-6)。

3 — 1 — 3 麻酔薬による影響

<実験方法>

従来より気道分泌の測定において、麻酔薬としてはurethane が用いられてきた (Perryら, 1941; Boydら, 1967)。しかし, urethane麻酔下の動物は、麻酔からの覚醒がきわめて困難であり、今回の実験のように、実験毎に動物を殺すことなく反復使用する場合には、urethane麻酔は適さない。そこで、覚醒が容易であり、一般に広く用いられているpentobarbital — Naを麻酔薬として用いた。しかし, urethane は気道分泌に対して著明な影響がないとされているが, pentobarbital — Naについては、明らかでない。そこで, 3 — 1 — 2と同様の実験方法により, urethane 麻酔とpentobarbital — Na麻酔の気道分泌に対する作用を比較検討した。

<実験結果>

Pentobarbital — Na 30—35mg/kgによる麻酔例と, urethane 1.0—1.2 g/kg による 麻酔例について, pilocarpine 0.5mg/kgを適用すると, それぞれのERの減少率に差が認められなかった (Fig. 3-8)。

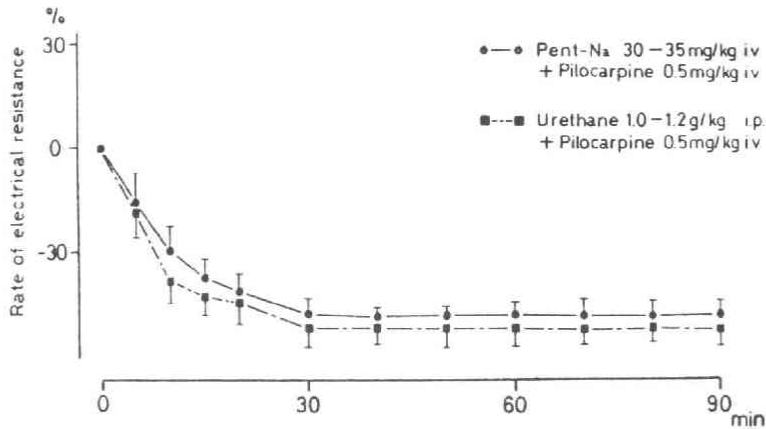


Fig.3-8. Comparison of electrical resistance in pentobarbitalized and urethanized dogs treated with pilocarpine, as measured by puncture electrode. Each point is the mean value with S. E. for five experiments.

第2章 気道分泌に及ぼす気管支拡張薬の影響

<実験方法>

3-1-2に示したのと同様の方法で実験を行った。

薬物は次のものを用いた：adrenaline hydrochloride (三共), noradrenaline hydrochloride (三共), isoproterenol hydrochloride (Sigma), tolazoline hydrochloride (山之内製薬), propranolol hydrochloride (住友化学工業)。適用量は塩としての用量で表現した。薬物適用は橈側皮静脈より行った。

<実験結果>

a) Adrenaline

Adrenalineの5 μ g/kg適用では、適用後20分までERは一定の値を示した。以後、徐々に増加し、40分後には6%を示し、以後は減少を示した (Fig.3-9)。また, tolazoline 5mg/kgを30分前に処置した場合のadrenaline 5 μ g/kgの影響をみると、適用後5分に軽度のER増加が認められたが、10分後からは減少した。Propranolol 1mg/kgを20分前に処置し, adrenaline 5 μ g/kgを適用すると、適用後30～60分にかけて減少がみられ、60分後には17%の減少率を示した (Fig.3-10)。

b) Noradrenaline

Noradrenalineの5 μ g/kg適用では、ERの減少率にはほとんど変化が認められず、生理食

塩液適用の値とはほぼ同程度であった (Fig. 3-9)。

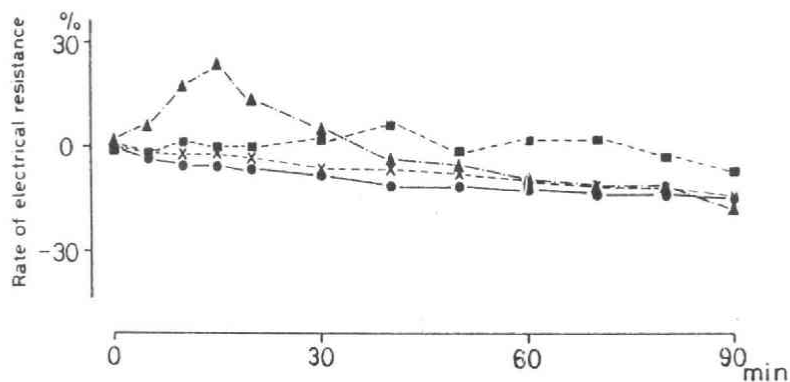


Fig.3-9. Effects of adrenaline, noradrenaline and isoproterenol on electrical resistance measured by puncture electrode in dogs. Each drug was administered i. v. Each point is the mean value for five experiments.

- : saline,
- ▲---▲ : isoproterenol 5μg/kg,
- : adrenaline 5μg/kg,
- ×---× : noradrenaline 5μg/kg.

c) Isoproterenol

Isoproterenol の 5μg/kg 適用では、適用後5分からERの増加がみられ、15分には約23%の増加を示し、これをピークとして以後減少を示し、40分以後は生理食塩液適用時と差を認めなかった (Fig.3-9)。また、tolazoline 5mg/kg を30分前に処置し、isoproterenol 5μg/kg を適用するとisoproterenol 5μg/kg 単独適用時と同様の増加パターンを示し、10分後の14%増加をピークとして、以後徐々に減少した。Propranolol 1mg/kgを20分前に処置し、isoproterenol 5μg/kg を適用すると、ERは60分後までほとんど一定であり、isoproterenol 5μg/kg 単独適用時における15分後の約22%をピークとするERの増加は有意に抑制された (Fig.3-11)。

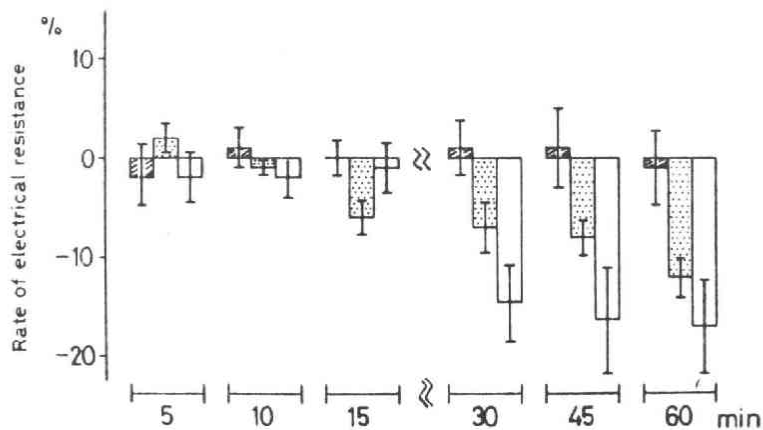


Fig.3-10. Effects of adrenaline on electrical resistance measured by puncture electrode in dogs pretreated with tolazoline and propranolol. Each column is the mean value with S. E. for five experiments.

- ▨ : adrenaline 5 µg/kg,
- ▤ : pretreated with tolazoline 5 mg/kg,
- : pretreated with propranolol 1 mg/kg.

d) Tolazoline および propranolol

Tolazoline 5mg/kg および propranolol 1mg/kg の単独適用時についてみると, tolazoline は生理食塩液適用に比較して軽度の ER の減少を示し, 分泌促進の傾向が認められたが, propranolol については, 生理食塩液と比較して差は認められなかった。

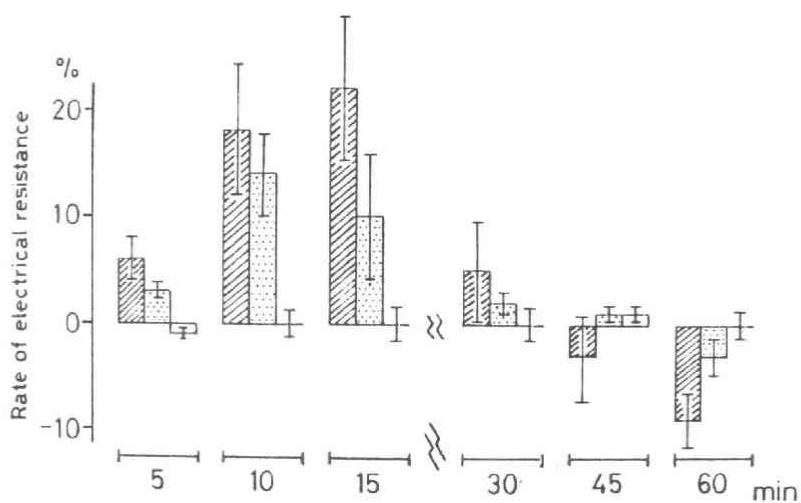


Fig.3-11. Effects of isoproterenol on electrical resistance measured by puncture electrode in dogs pretreated with tolazoline and propranolol. Each drug was administered i. v. Each column is the mean value with S. E. for five experiments.

- ▨ : isoproterenol 5 µg/kg,
- ▤ : pretreated with tolazoline 5 mg/kg,
- : pretreated with propranolol 1 mg/kg.

第 3 章 考 察

刺入電極の先端が生理食塩液によって徐々に抱埋される時、極間電気抵抗値の減少がみられ、液面変動約0.1mmの差異でも電気抵抗値は測定可能な変動を示した。この電気抵抗値の減少については、種々な要因が考えられるが、成績で示したように生理食塩液を注入して電気抵抗値が減少した後、逆に同量づつ生理食塩液を採取して刺入電極との接触面を下降させた場合、電気抵抗値が増加し、この割合が生理食塩液を注入した場合とほとんど同程度であることから、電気抵抗値の増減は生理食塩液との接触面積の変動に由来していることが判明した。さらに経時的な変動については、1分毎に生理食塩液を注入して電気抵抗値の減少が認められる時点で注入を中止し、時間を経過させた場合においても電気抵抗値の変動は認められないこと、また、再び生理食塩液を注入すると電気抵抗値の減少が認められることから、電気抵抗値の変動は通電による電気分解や他の種々因子に起因した経時的な影響によるものではないと思われる。そこで、本原理を生体に置換し刺入電極を気管内に設置することにより電気抵抗値の変動から刺入電極と気管内面の間に貯留する気道分泌物の量的状態を推測することが可能であると考える。

副交感神経刺激により気道分泌量が増加することはよく知られており(Hendersonら, 1910; Florey ら, 1932), イヌを用いた本法による測定でも, pilocarpine および acetylcholine 適用により電気抵抗値が減少し, 気道分泌が増加した。また, acetylcholine に比して pilocarpine に分泌増加が著しいことも, これまでの成績と一致している (Boydら, 1946)。本実験において acetylcholine および pilocarpine の 0.05mg/kg 適用群では, 減少した ER が 40 分および 60 分後頃より, わずかではあるが徐々に増加する傾向がみられた (Fig. 3-6)。

一方, pilocarpine の 0.5mg/kg適用群では, 減少した ER が再び増加する傾向はみられなかった (Fig. 3-6, 3-8)。Acetylcholine および pilocarpine の 0.05mg/kg 適用では, それぞれ 40, 60 分後には各薬物の作用が消失し, 貯留した分泌物が乾燥あるいは組織への吸収により, 徐々に量が減少した結果, ER が増加したものと考ええる。本実験で atropine により気道分泌が抑制された。Boydら (1943b) は, ウサギでは atropine の作用はみられないが, イヌでは抑制を示すと述べている。また, 本法により pilocarpine に対する atropine の抑制作用も測定可能であった。以上のことから, 本法を用いて電気抵抗値の変動から気道分泌の測定が可能であると考ええる。

本実験では麻酔薬として pentobarbital - Naを用いたが, これは実験終了後, 動物を回復させ反復使用するためである。従来より気道分泌の測定に用いられている urethane は麻酔からの回復が困難であることから, 本実験では用いなかった。しかし, pentobarbital - Na の気道分泌に対する影響は不明であることから, urethane 麻酔と比較検討した。その結果, pilocarpine の作用に対して, pentobarbital - Na麻酔は urethane 麻酔と差異がみられなかったこと

から、気道分泌の測定にあたって pentobarbital 麻酔でも、urethane 麻酔と比較して問題は無いと考える。

刺入電極により電気抵抗値を測定する場合、不関電極をイヌの頸部に設置するため、測定される電気抵抗値には、刺入電極と気管の間の気道分泌物による接触抵抗のみでなく、気管と不関電極間の組織抵抗も加わっていることが考えられる。そこで、この影響を検討するため、気管粘膜面に設置した円板電極を用いて、pilocarpine 適用時における組織抵抗の変化を測定した。その結果、pilocarpine 0.5mg/kgi.v. 適用時の組織抵抗の変化は非常に軽度であった。一方、刺入電極による測定では著明な電気抵抗値の減少が認められた (Fig.3-12)。したがっ

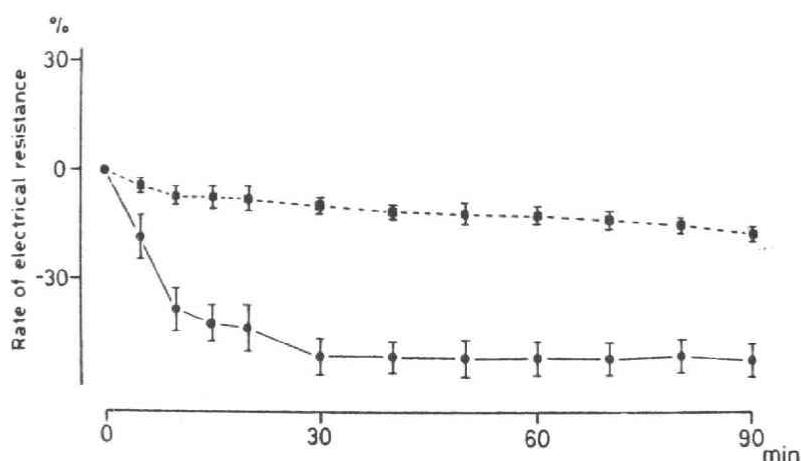


Fig.3-12 Difference in results between puncture and disc electrodes. Pilocarpine (0.5 mg/kg) was administered i. v. Each point is the mean value with S. E. for five experiments.

●—● : puncture electrode,
■---■ : disc electrode.

て、刺入電極で測定した電気抵抗値は気道分泌物と刺入電極との接触抵抗を示しているが、ごくわずかではあるが組織抵抗を含むものと思われる。また、本法の短所としては、測定部位が気管の部分であるため、気道系全体の分泌状態を推定することが困難なことである。

副交感神経作用薬によって気道分泌が増大することは、組織学的にも検討されている(今ら、

1966; 前川, 1967, 1968)。しかし, 交感神経作用薬の気道分泌に及ぼす影響については, 報告が少なくほとんど明らかにされていない。Boyd ら (1943 a) は, adrenaline, ephedrine, neosynephrine, amphetamine, privine について検討し, いずれの薬物も気道液量に影響を示さないことを報告した。また, 今ら (1966) は, 気管上皮杯細胞の組織学的検討で, adrenaline は対照に比較して明らかな変化を認めなかったとしている。さらに, ephedrine について分泌物の組成に対する検討を行った報告 (前川, 1968) では, 可溶性蛋白の分画に対して影響がみられなかった。Melville ら (1976) は, 電子顕微鏡的観察でadrenalineは粘液産生率を減少させるか,あるいは変化させないと報告している。

本実験において, adrenaline は気道分泌の抑制傾向を示し, さらに, isoproterenol は強い気道分泌の抑制を示した。また, この抑制は propranolol で抑制されたことから β -効果に由来するものと考ええる。

Isoproterenol の気道分泌状態に及ぼす影響については, これまで不明であったが, 本実験により気道分泌を抑制することが明らかとなった。咳嗽反射に対して, 気道分泌物が影響を与えることを考慮すると, isoproterenol の気道分泌抑制作用は, 末梢気道における咳嗽強度緩和作用 (第2編で述べた) とともに, 咳嗽反射に対してより効果的に働くものと考ええる。

第4編 咳嗽反射時の気道平滑筋および血管床 における反射効果

咳嗽反射時には、心血管系その他に種々の反射効果が認められる。特に心血管系に及ぼす反射効果には著しいものがあり、全身動脈血圧 (Widdicombe, 1954a; Jiménez -Vargás, 1962; Tomori ら, 1969; Chou ら, 1975), 静脈血圧, 脊髄液圧 (Hamilton ら, 1944; McIntosh ら, 1956), 心機能 (Wilkins ら, 1944; Zimmerman, 1962; Criley ら, 1976a, 1976b), 頸動脈血流 (Desser ら, 1976) などにおける多くの報告がある。しかし、気道平滑筋の栄養血管である気管および気管支血管床の咳嗽反射時における反応については、検討されていない。

咳嗽反射に伴う気道収縮は、呼息気流の加速に役立っており (Widdicombe, 1954a), 一般的には咳嗽の強化を行うと考えられている。また、咳嗽反射時には強い気流の動きがあることから、気道収縮は気道壁の安定、ゆがみの予防にも役立っている (Olsen ら, 1967)。このように咳嗽反射において重要な役割を持つ気道平滑筋に分布する気管および気管支血管の反応は、咳嗽反射によって影響されることが考えられる。

本研究では、第1編で気管部位において咳嗽反射時に気管血管が拡張することを見いだした。そこで、本編では気管および気管支動脈血液灌流標本を用いて、咳嗽反射時における気管および気管支血管床の反応を気道平滑筋の反応と比較しながら検討した。

第1章 気管部位における反射効果

＜実験方法＞

体重11—14kgの雄性雑種成犬を用いて、 α -chloralose 150mg/kg i.p. 麻酔下あるいは、一部 pentobarbital - Na 25mg/kg i.v. 麻酔下に実験を行った。

第1編で考案した気管上部血液灌流標本を用いた。右側大腿動脈からの血液を蠕動ポンプを介して右側前甲状腺動脈へ定流量灌流した。灌流路中の側管より圧トランスジューサー (日

本光電, MPU-0.5) を介して灌流圧を測定し, 気管血管床反応の指標とした。呼吸運動および咳嗽反射は, 気管カニューレより呼吸流量計 (日本光電, MFP-1T) を介して測定した。さらに, 気管内圧は空気を満たしたバルーンを喉頭側の気管内へ挿入し, 低圧トランスジューサー (日本光電, LPU-0.1) を介して測定した。

咳嗽反射は, 上部気管粘膜 (血液灌流部位) あるいは, 右上喉頭神経切断中枢端の電気刺激により誘発した。電気刺激は電子管刺激装置 (日本光電, MSE-3R) およびアイソレーター (日本光電, MSE-JM) により, 周波数: 20Hz, パルス幅: 1.0msec, 電圧: 気管粘膜刺激の場合は 2-10V, 上喉頭神経刺激の場合は 1-4V の矩形波で 10 秒間行った。

薬物は次のものを用いた: atropine sulfate (和光純薬工業), propranolol hydrochloride (住友化学工業)。適用量は塩基としての用量で表現した。薬物適用は生理食塩液に溶解したもの, あるいは注射液を用いて, 灌流血管直前で近接動注した。Atropine 適用の場合は 0.025 ml を 20 秒間で行い, propranolol は 0.1ml を 30 秒間で適用した。

<実験結果>

上部気管粘膜の電気刺激による咳嗽反射に伴って, 全身血圧および心拍数の軽度な減少, さらに灌流圧の減少, 気管内圧の増加が 13 例中全例に認められた。灌流圧の減少は, ほとんどの例で咳嗽反射の開始より遅れて出現し, 咳嗽反射終了後も比較的持続がみられた。この灌流圧減少は遅くとも咳嗽反射終了 10 秒後には徐々に回復した。気管内圧は咳嗽反射の開始と同時にあるいはわずかに遅れて増加し, 咳嗽反射の終了と同時に減少する例と咳嗽反射終了後も内圧増加が 5-10 秒間持続する例がみられた。これらの反応は, 右上喉頭神経切断中枢端の電気刺激による咳嗽反射時にも同様に 6 例中全例に認められた (Fig. 4-1)。

上部気管粘膜の電気刺激による咳嗽反射は, atropine 10-300 μ g i.a. 適用で影響されなかったが, 気管内圧の増加は atropine の 10, 30 μ g i.a. 適用により用量依存的な抑制がみられ, 100 μ g i.a. 適用ではほとんど抑制された。Atropine 30 μ g i.a. 適用時の典型的な記録例を Fig. 4-2 に示した。一方, 灌流圧の減少は atropine の 300 μ g i.a. 適用においても影響が認められなかった (Fig. 4-3)。また, 灌流圧の減少は, propranolol の 100, 300 μ g i.a. 適用においても影響がみられなかった。

右上喉頭神経切断中枢端の電気刺激による咳嗽反射は上部気管粘膜の電気刺激の場合と同様に atropine 10-300 μ g i.a. 適用で影響されなかったが, 気管内圧の増加は用量依存的に抑制された。しかし, 咳嗽反射に伴う灌流圧の減少は影響されなかった。次に, 頸部両側迷走神経の切断により, 咳嗽反射は影響されなかったが, 気管内圧の増加は 6 例中全例が抑制された。しかし, 灌流圧の減少には影響が認められなかった。さらに左上喉頭神経の切断によっても灌流圧の減少には影響が認められなかった (Fig. 4-4)。

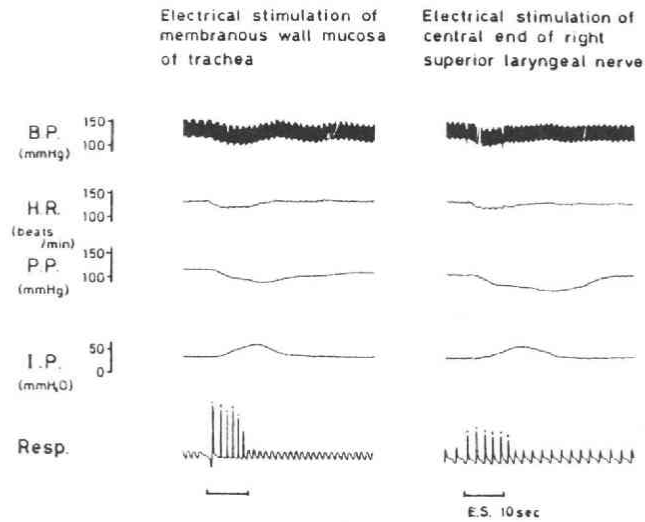


Fig.4-1. Responses of systemic blood pressure (B. P.), heart rate (H. R.), perfusion pressure (P. P.), intratracheal pressure (I. P.) and respiration (Resp.) at occurrence of the cough reflex. The cough reflex was induced by electrical stimulation (E. S.) of the upper tracheal mucosa or the central end of right superior laryngeal nerve. Dots over the recording of respirations indicate each cough response.

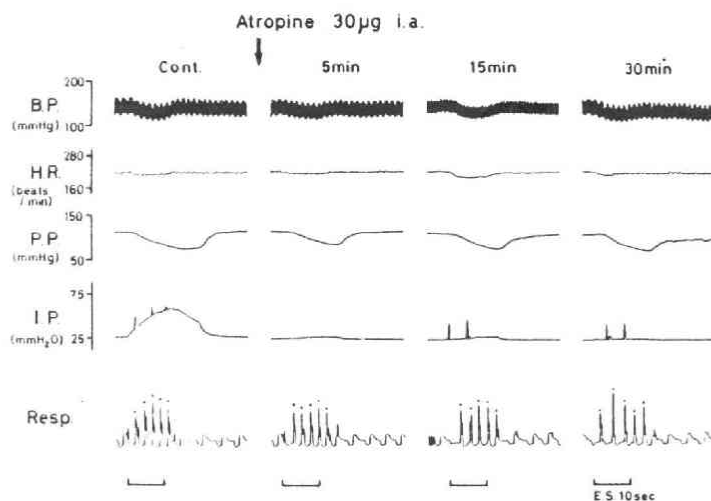


Fig.4-2. Effects of atropine on the responses of cough, systemic blood pressure (B. P.), heart rate (H. R.), perfusion pressure (P. P.) and intratracheal pressure (I. P.) elicited by electrical stimulation (E. S.) on the tracheal mucosa. Atropine was injected close i. a. into the right cranial thyroid artery. Dots over the recordings of respiration (Resp.) indicate each cough response.

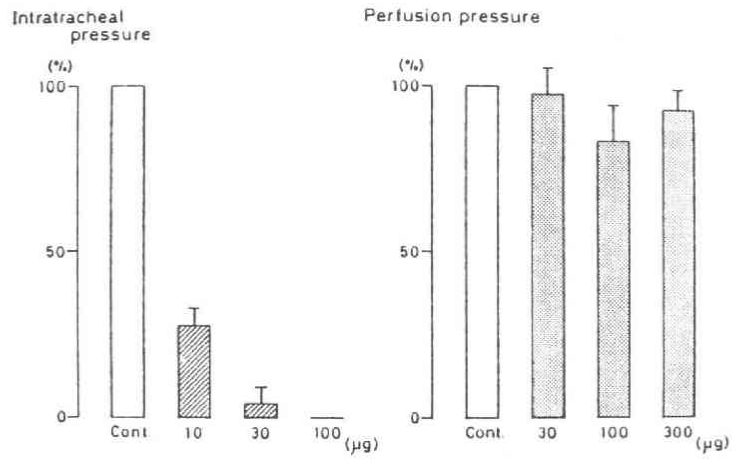


Fig.4-3. Effects of atropine on the intratracheal pressure and perfusion pressure elicited by electrical stimulation of the tracheal mucosa. Atropine was injected close i. a. into the right cranial thyroid artery. The ordinate gives percentage of control response. Each column is the mean value with S. E. for five experiments.

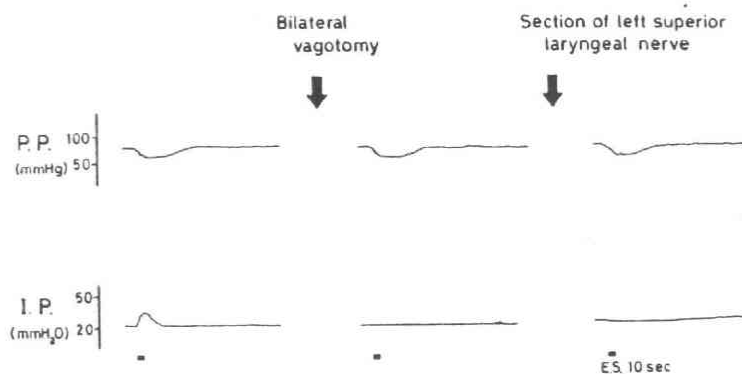


Fig.4-4. Effects of bilateral vagotomy and section of the left superior laryngeal nerve on the responses of perfusion pressure (P. P.) and intratracheal pressure (I. P.) induced by electrical stimulation (E.S.) of the central end of right superior laryngeal nerve.

第2章 気管支，細気管支部位における反射効果

4-2-1 右気管支動脈血液灌流標本による検討

<実験方法>

体重11-14kgの雄性雑犬を用い，第1編の1-2-3に示した右気管支動脈血液灌流標本によって実験を行った。動物を pentobarbital - Na 25mg/kg i.v. 麻酔下に背位固定後，頸部正中切開により気管を露出し，気管カニューレを挿入した。全身血圧を左側大腿動脈より，心拍数を血圧の収縮期圧に同期させた心拍計により測定した。標本は開胸に先立ち，上部気管粘膜の電気刺激により咳嗽反射が誘発されたもののみを用いた。次いで，decamethonium bromide 0.4mg/kg i.v. により不動化した後，人工呼吸下に右第5肋間で開胸し，右大腿動脈からの血液を蠕動ポンプを介して，右気管支動脈へ定流量灌流した。灌流路中の側管より圧トランスジューサーを介して灌流圧を測定し，気管支血管床反応の指標とした。気管支平滑筋の反応は，Konzett - Rössler 法 (Konzett ら, 1940) 変法によりオーバーフロー量を指標として呼吸流量計を用いて測定した。上部気管粘膜の電気刺激は本編第1章に示した条件により行った。刺激時間は20秒間とした。

薬物は atropine sulfate (和光純薬工業) を用いた。適用量は塩基としての用量で表現し，適用は 0.025 ml を 20 秒間で灌流血管直前にて近接動注した。

<実験結果>

気管支動脈血液灌流標本において上部気管粘膜の電気刺激により全身血圧および心拍数の軽度な減少がみられ，気道抵抗の増大すなわち気道平滑筋の収縮が認められた。しかし，気管部位でみられたような灌流圧の減少はみられなかった (Fig. 4-5)。気道抵抗の増大は，atropine 10, 30 および 100 μ g i.a. 適用で用量依存的に抑制された (Fig. 4-6)。

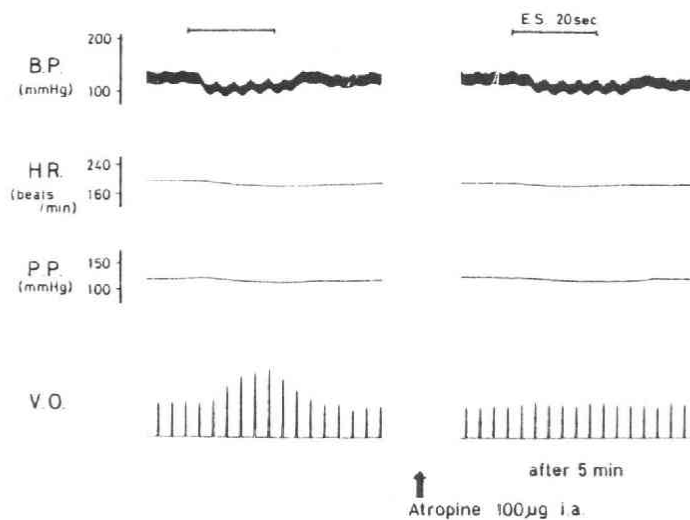


Fig.4-5. Effects of atropine on the responses of systemic blood pressure (B. P.), heart rate (H. R.), perfusion pressure (P. P.) and ventilation overflow (V. O.) elicited by electrical stimulation (E. S.) of the upper tracheal mucosa. Atropine was injected close i. a. into the right bronchial artery.

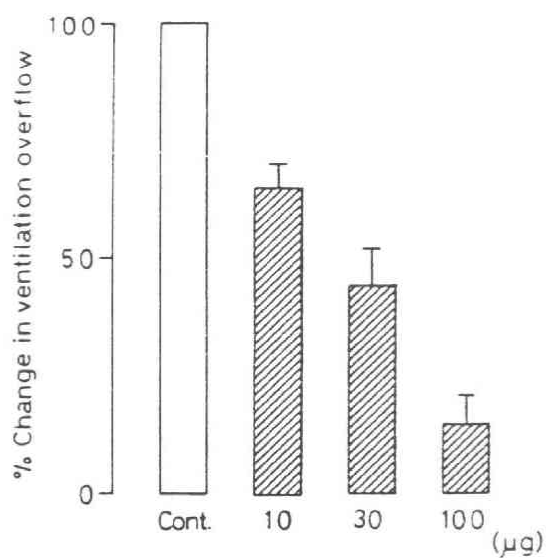


Fig.4-6. Effects of atropine on the increase in ventilation overflow of the bronchia elicited by electrical stimulation of the tracheal mucosa. The ordinate gives percentage of control response. Each column is the mean value with S. E. for five experiments.

4-2-2 気管支動脈内慢性的カニューレーション標本 による検討

＜実験方法＞

第2編に示した，右気管支動脈へ慢性的にカニューレを留置した標本を作製した。第2編の実験では，平常の血流の障害を防ぐために，肋間動脈を介して気管支動脈へカニューレを挿入したが，本実験では灌流圧を測定する必要から気管支動脈へ直接にカニューレを挿入した（Fig. 4-7）。術後4—5日経過した動物を実験に供した。4-2-1の実験と同様に右大腿動脈からの血液を慢性的に留置したカニューレを介して気管支動脈へ定流量灌流し，灌流圧を測定した。咳嗽反射はカフ付気管カニューレのカフ部に装着した電極を用いて，上部気管

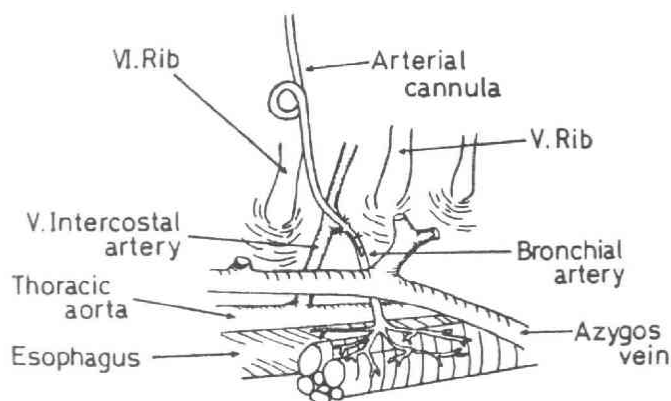


Fig.4-7. Schematic illustration of the general aspects of the procedure for chronic implantation of the arterial cannula. The arterial cannula was placed in the right bronchial artery. Details in text.

粘膜の電気刺激により誘発した。電気刺激は本編第1章に示した条件で行った。

＜実験結果＞

4—2—1に示した気管支動脈血液灌流標本では、開胸・人工呼吸下のために咳嗽反射を誘発させることは不可能であることから、慢性的に気管支動脈へカニューレを留置した標本犬において検討した。その結果、上部気管粘膜の電気刺激による咳嗽反射に伴って4例中全例に灌流圧の減少、すなわち気管支血管の拡張が認められた。典型的な記録例を Fig. 4-8 に示した。

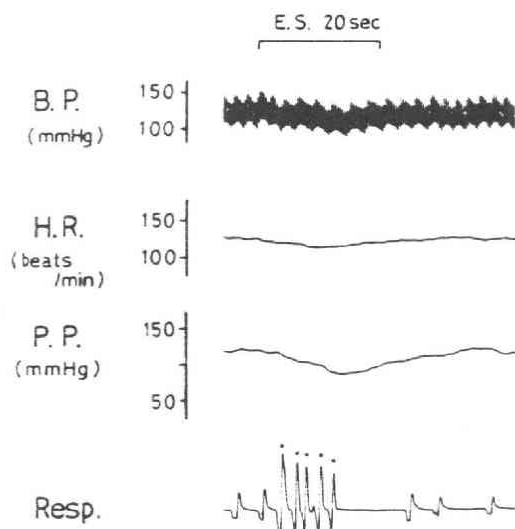


Fig.4-8. Responses of systemic blood pressure (B. P.), heart rate (H. R.), perfusion pressure (P. P.) and respiration (Resp.) at occurrence of the cough reflex in the chronic cannulated preparation. The cough reflex was induced by electrical stimulation (E. S.) of the upper tracheal mucosa. Dots over the recording of respirations indicate each cough response.

4—2—3 肺膨張実験による検討

<実験方法>

4—2—1に示した右気管支動脈血液灌流標本を用いて実験を行った。本実験では気管支平滑筋反応の測定および電気刺激を行わず、人工呼吸の吸気と排気を同容量で行い、気道内圧を上昇させるために気管カニューレの側管より空気の負荷を行った。空気量は、50, 100, 150 ml とし、気道内圧が上昇したときの灌流圧を測定した。

薬物は次のものを用いた：atropine sulfate（和光純薬工業），benzonatate（Tessalon, Ciba）。適用量は塩基としての用量で表現した。Atropineは生理食塩液に溶解し，benzonatateは注射液を用いて、灌流血管直前のゴム管より 0.17 ml/min の割合で5分間持続注入した。

<実験結果>

50, 100 および 150 ml の空気負荷により気道内圧を上昇させると容量依存的な灌流圧の減少が認められた。この灌流圧の減少は，atropine 100 $\mu\text{g}/\text{min}$ および benzonatate 0.85 mg/min のそれぞれ5分間持続注入でも影響されなかった。また，両側迷走神経切断では，わずかな抑制傾向がみられた（Fig. 4-9）。

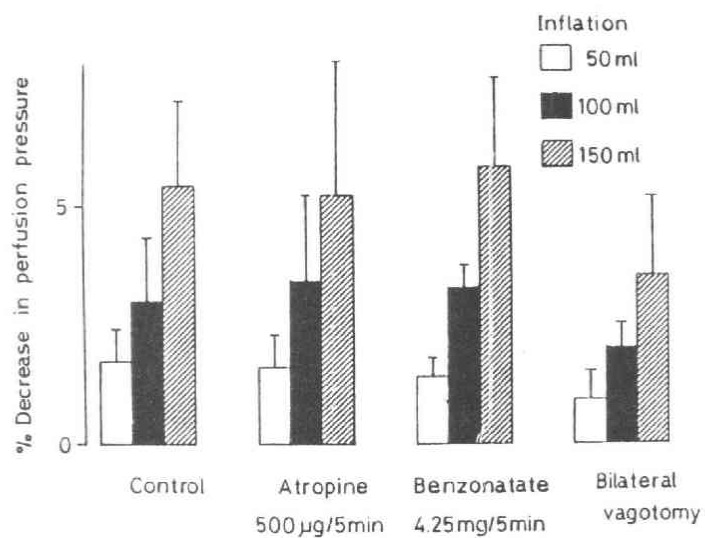


Fig.4-9. Effects of atropine, benzonatate and bilateral vagotomy on the responses of perfusion pressure induced by lung inflation. Each column is the mean value with S. E. for five experiments.

第3章 考 察

気管上部血液灌流標本において、咳嗽反射に伴う気管血管床の拡張反応は、気管粘膜の電気刺激のみならず、右上喉頭神経切断中枢端の電気刺激でも認められた。このことから、気管血管の拡張反応は気管粘膜の電気刺激による直接作用ではなく、反射性の効果であることが考えられる。また、咳嗽反射に伴う気管平滑筋の収縮反応は、atropineで用量依存的な抑制が認められたが、気管血管の拡張反応は抑制されなかった。咳嗽反射時の気道平滑筋の収縮は、中枢を介し迷走神経を遠心路とする反射性の反応であるといわれている（Widdicombe, 1963）ことと本成績は一致する。気管血管については、気管収縮により気管壁の機械的歪みを生じ、血管が圧迫されることが考えられるが、本実験では拡張性の反応が観察された。気管支血管床では、交感神経が収縮性、迷走神経が拡張性の支配を行っているとの報告がある（Bruner ら, 1947; Murao, 1965）が、本実験における拡張反応は atropine で抑制されなかった。したがって、気管血管の拡張反応については、迷走神経が遠心路として関与していることは考え難い。このことは、右上喉頭神経切断中枢端の電気刺激による気管血管の拡張反応が、atropine 適用および両側迷走神経切断、さらに左上喉頭神経の切断により影響されなかったことから裏付けられる。

気管支動脈血液灌流標本において、人工呼吸下に、咳嗽反射を誘発させることが可能な刺激条件での電気刺激により、気道平滑筋の収縮が認められた。しかし、気管支動脈では、気管上部血液灌流標本の場合における気管血管と異なり拡張反応は認められなかった。気管上部血液灌流標本では、実際に咳嗽反射が誘発している状態であることから、血管拡張反応に対しては誘発された咳嗽反射の関与が考えられる。このことを確認するために、慢性的に気管支動脈ヘカニューレを留置した標本で実際に咳嗽反射を誘発させて検討した。その結果、気管血管における場合と同様に気管支動脈の拡張反応が認められた。したがって、血管拡張反応の要因としては、咳嗽反射時の胸腔内圧上昇および強い気流による気道内圧の上昇が考えられる。

気管支動脈血液灌流標本で、人工呼吸下に空気の負荷を行い気道内圧を上昇させると、空気量依存的な気管支動脈の拡張反応が認められた。実験的に空気の負荷を行い肺を膨張させると血圧および血管抵抗の減少がみられるという報告がある（Tomori ら, 1973; Scharf ら, 1977; Lloyd, 1978）。したがって、咳嗽反射時にみられる気管および気管支血管の拡張反応は気道内圧の上昇による反射効果であることが示唆される。この気管支動脈の拡張反応は、気道の伸張受容器抑制作用のある benzonatate によっても抑制されず、両側迷走神経の切断によってもほとんど影響がみられなかったことから、迷走神経の求心路を介する反射ではないと思われる。遠心路についても、atropine および両側迷走神経切断で影響されなかったことから迷走神経の関与は考えられない。心臓（Bronk ら, 1936）および内臓血管（Gernandt ら, 1946）については、その交感神経の活動が肺の膨張により減少するという報告があり交感神

経の関与が考えられている。したがって、交感神経により常に一定の緊張が保たれている気管および気管支血管が咳嗽反射時の強い気道内圧上昇により反射的に交感神経の活動が抑制された結果、拡張反応が発現したものとする。また、この気道血管の拡張反応は、気道平滑筋の収縮時に血流量を多くするための生理的な防御機構と思われる。

以上、咳嗽反射時にみられる気道平滑筋の収縮が迷走神経を遠心路とする一次的反射効果であるのに対し、気管および気管支血管の拡張反応は、遠心路として迷走神経が関与せず、咳嗽反射時の気道内圧上昇による二次的反射効果であることが明らかとなった。

第5編 気管支平滑筋および血管床における histamine 受容体

AshとSchild(1966)によりhistamine受容体が2つの型に分類された。その中でmepyramineに感受性のある受容体は H_1 であり、胃液分泌促進(Ashfordら, 1949), 子宮平滑筋収縮の抑制(Dutta, 1949), 心拍数増加(Trendelenburg, 1960)を示すhistamineのmepyramine非感受性の作用については, H_2 と呼称される第2の受容体の関与が示されている(Blackら, 1972)。

多くの動物種において気道平滑筋は, histamineに感受性があり, その気管支収縮はhistamine H_1 受容体拮抗薬により拮抗される。一方, histamineにより気道平滑筋拡張作用のみられることが, ある動物種において報告されている。Maengwyn-Davies(1968)は, ネコの摘出気管標本で, mepyramineによって一部拮抗されるhistamineの拡張反応がみられるという。また, Eyre(1973)は, ヒツジの摘出気管支標本でhistamineによる拡張反応がburimamideにより拮抗され, mepyramineでは影響されないこと, さらにネコの摘出気管でもhistamineにより拡張反応がみられ, これはmepyramineおよびburimamideにより, それぞれ抑制されることを示した。モルモットにおいても, histamineによる気道抵抗の増大が, promethazineによって抑制され, burimamideによって増強されることがLeviら(1975)により報告されている。さらに, Yenら(1979)は, モルモットの末梢気道平滑筋において, histamineの低用量は軽度な拡張反応を示し, これはchlorpheniramineによって増強され, metiamideにより拮抗される。また, histamineの高用量は収縮反応を示し, これはchlorpheniramineによって競合的に拮抗され, metiamideにより増強されることを示唆した。Okpakoら(1978)もまた, モルモット気管および気管支の平滑筋において, H_1 受容体の作用を調節する H_2 受容体の存在を報告している。ヒトの気管支では, H_1 ー, H_2 ー受容体がともにアレルギー性気管支痙攣に関与しているという報告がある(Dunlopら, 1977)。

イヌの気道平滑筋におけるhistamine受容体の分類については報告が少ない。Himoriら(1978)は, イヌの気管平滑筋においてhistamine H_1 ー, H_2 ー受容体の役割とそれらの関連を検討している。また, イヌのhistamine誘発喘息の気道収縮に関与するhistamine受容体の性質も検討されている(Yamatakeら, 1977b)。しかし, 気管支平滑筋におけるhistamine受容体の定量的な検討は行われていない。

イヌのほとんどの血管床で, histamine H_1 ー, H_2 ー受容体は, histamineの血管拡張作用に関与している(Owen, 1977)。しかし, イヌの気管支血管床におけるhistamine受容体については, 報告されていない。

そこで, 本編ではイヌの気管支平滑筋および血管床におけるhistamine H_1 ー, H_2 ー受容体の関与について検討した。

第1章 Histamine による気管支収縮および気管支血管拡張反応に及ぼすH₁-受容体拮抗薬の影響

<実験方法>

体重 11—14kg の雄性雑犬を用い、第1編の1—2—3に示した右気管支動脈血液灌流標本により実験を行った。動物を pentobarbital — Na30mg/kg i.v. 麻酔下に、decamethonium bromide 0.4mg/kg i.v. で不動化した後、人工呼吸下に右第5肋間で開胸した。Heparin 500 units/kg i.v. 処置後、右大腿動脈からの血液を右気管支動脈へ灌流した。血液灌流は、1—2—3では定流量灌流であったが、本実験では蠕動ポンプおよび動脈抵抗を用いて定圧灌流した。血液灌流量を電磁流量計（日本光電、MF—26）により測定し、気管支血管床反応の指標とした。すなわち、定圧灌流下であるため、灌流血管が拡張すると灌流量が増加し、逆に収縮

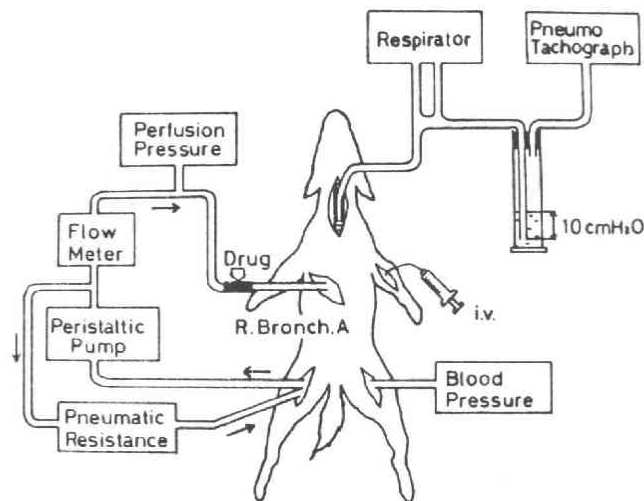


Fig.5-1. Diagram of the preparation for constant pressure perfusing the right bronchial artery with the femoral arterial blood and for evaluating airway responses in the dog. Details in text.

すると灌流量が減少する。気管支平滑筋の反応は、Konzett — Rössler 法 (Konzett ら, 1940) 変法によりオーバーフロー量を指標として呼吸流量計 (日本光電, MFP-1T) を用いて測定した (Fig. 5-1)。

薬物は次のものを用いた: histamine dihydrochloride (和光純薬工業), chlorpheniramine maleate (三共)。適用量は塩基としての用量で表現した。薬液は、灌流血管の直前で灌流路中のゴム管を介して、0.025 ml の容量を 20 秒間で近接動注した。

＜実験結果＞

気管支血管床への基礎平均灌流血流量は、 9.7 ± 1.5 ml/min ($n=18$) であった。また、平均灌流圧は 112 ± 14 mmHg であった。

生理食塩液の 0.025 ml, 20 秒間の適用では、各測定項目になんらの変化も認められなかった。

Histamine の動脈内適用時における気管支血管床の血流量および人工呼吸のオーバーフロー量変化の典型的な記録例を Fig. 5-2 に示した。

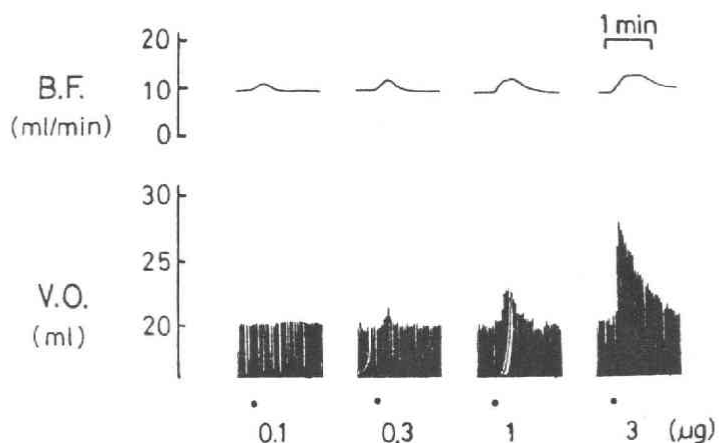


Fig.5-2. Responses of the dog bronchial vasculature and airway smooth muscles to histamine injected into the bronchial artery. Upper and lower tracings are the blood flow (B. F.) and ventilation overflow (V. O.) respectively. Histamine was injected at the dots below recordings.

Histamine の 0.1—10 μg i.a. 適用により，用量依存的な血流量の増加，すなわち気管支血管拡張反応およびオーバーフロー量の増加，すなわち気管支収縮反応が認められた。全身血圧および心拍数に対しては，histamine の 10 μg 適用において軽度な影響がみられたにすぎなかった。血流量およびオーバーフロー量の最大反応時における用量—反応曲線を Fig.5-3 に示した。

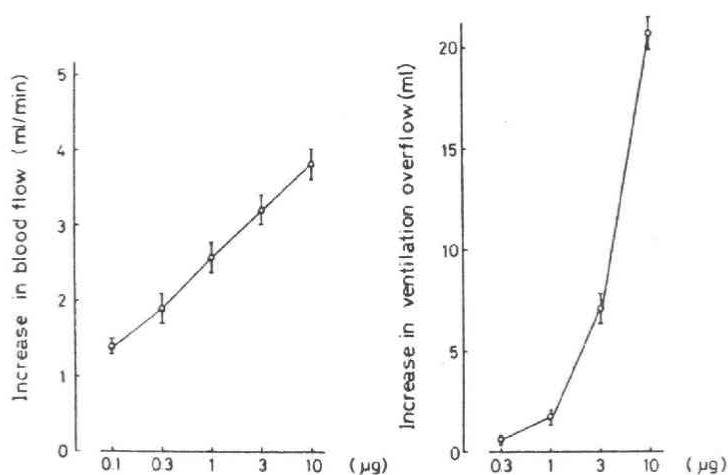


Fig.5-3. Dose - response curves for change in blood flow and in ventilation overflow of the dog bronchia to intraarterial histamine. Each point is the mean value with S. E. for five experiments.

Chlorpheniramine (H_1 —受容体拮抗薬) の 0.3 および 1 mg i.a. 適用により，histamine の血流量増加反応は抑制され，その用量—血流反応曲線は，高用量側へ平行移動した。一方，histamine によるオーバーフロー量の増加も chlorpheniramine の前処置により有意に抑制された (Fig. 5-4)。

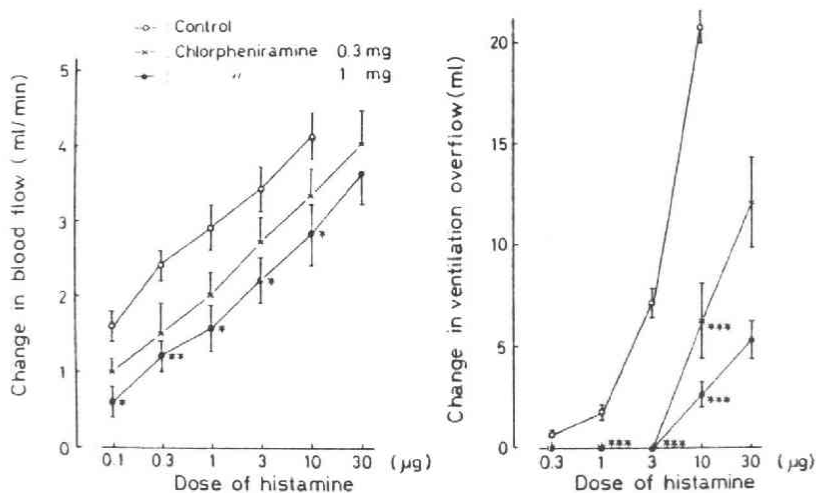


Fig.5-4. Effects of histamine and of histamine in the presence of chlorpheniramine on the bronchial vasculature (blood flow) and musculature (ventilation overflow). Each point is the mean value with S. E. for five to six experiments. The changes are significant at * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ and *** $p < 0.001$ against control values.

第2章 Histamineによる気管支収縮および気管支血管拡張反応に及ぼすH₂-受容体拮抗薬の影響

＜実験方法＞

第1章に示した方法により実験を行った。

H₂-受容体拮抗薬としては、cimetidine (Smith, Kline & French) を用いた。Cimetidine 溶液の調整は使用の直前に行った。まず、cimetidine を少量の 0.1 N HCl で溶解し、0.1 N NaOH により pH を中性にした後、生理食塩液で必要濃度に希釈した。

＜実験結果＞

Cimetidine の 1 および 3mg 前処置により histamine の気管支血管拡張反応は用量依存的に抑制された。しかし、histamine による気管支収縮反応は、cimetidine の前処置により抑制されなかった (Fig. 5-5)。

H₁ - および H₂-受容体拮抗薬の併用適用 (chlorpheniramine 1mg および cimetidine 3mg) は、chlorpheniramine の単独前処置に比較して histamine の気管支血管拡張反応を強く抑制した。両拮抗薬の併用による抑制程度は、おのおのの拮抗薬単独による抑制の割合と比較して、相加的であった (Table 5-1)。一方、histamine の気管支収縮反応に対する両拮抗薬併用による抑制効果は、chlorpheniramine 単独適用の場合と同程度であった。

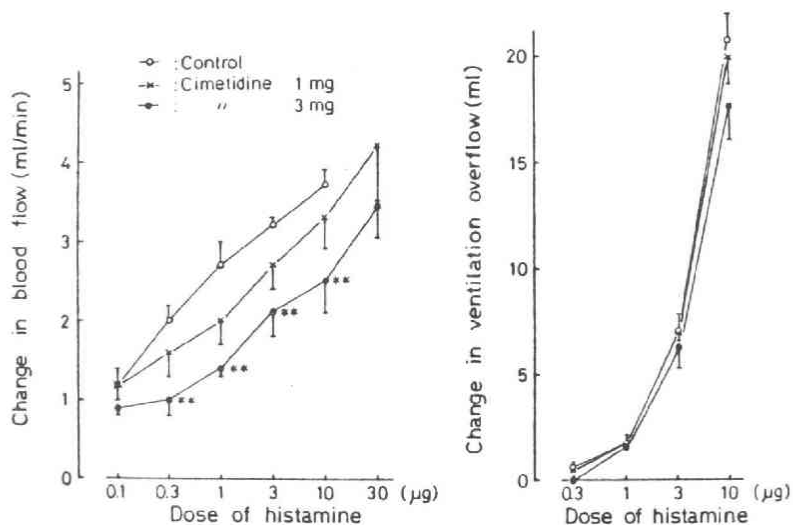


Fig.5-5. Effects of histamine and of histamine in the presence of cimetidine on the bronchial vasculature (blood flow) and musculature (ventilation overflow). Each point is the mean value with S. E. for five to seven experiments. The changes are significant at $**p < 0.01$ against control values.

Table 5-1 Effects of chlorpheniramine (CP) and cimetidine (CM) on bronchial vasodilatation caused by histamine

Dose of histamine (μg)	Increase in blood flow (ml/min) caused by histamine			
	Control	CP (1 mg)	CM (3 mg)	CP (1 mg) + CM (3 mg)
0.1	1.5±0.2 (5)	0.9±0.1* (4)	1.0±0.1 (5)	0.3±0.1** (5)
0.3	2.3±0.1 (5)	1.3±0.1** (5)	1.4±0.4 (6)	0.5±0.1** (5)
1.0	2.7±0.3 (5)	1.6±0.2* (5)	1.7±0.3* (5)	0.7±0.1** (5)
3.0	3.2±0.3 (5)	2.3±0.2* (5)	2.0±0.1** (5)	0.8±0.2** (5)

Each value represents the mean ± S.E. of the number of experiments indicated in the parenthesis. The changes are significant at $*p < 0.05$ and $**p < 0.01$ against control values.

第3章 考 察

本実験に用いた標本は、気管支および細気管支レベルにおける薬物反応を明確に測定することが可能である (Yamatake ら, 1978b)。本標本において、気管支動脈内へ適用した histamine により、気管支平滑筋収縮および気管支血管拡張が認められた。また、本実験において、histamine による気管支平滑筋の収縮は、chlorpheniramine により拮抗されたが、特異的な H_2 —受容体拮抗薬である cimetidine では影響がみられなかった。以上のように、イヌの気管支平滑筋における histamine 受容体は H_1 —受容体のみであり、収縮性に関与していることが示唆される。

一方、既述のように、ある種の動物では気道平滑筋において H_1 —受容体が収縮性に、 H_2 —受容体が拡張性に関与していることが示されている。しかし、イヌの気管支平滑筋においては、histamine による気管支収縮に対して cimetidine (H_2 —受容体拮抗薬) による増強作用は認められなかった。Himori ら (1978) も、イヌの気管平滑筋における histamine 受容体は H_1 型のみであり収縮性に関与していることを報告している。

気管支血管床においては、chlorpheniramine および cimetidine がともに、histamine による用量—血流反応曲線を右方へ移動させる作用を示した。用量曲線の移動は、cimetidine よりも chlorpheniramine の方にその作用が強い結果であった。Chlorpheniramine および cimetidine によるこれらの作用は、気管支血管拡張反応に関与する H_1 —、 H_2 —受容体の存在を示唆するものである。また、histamine の気管支血管拡張反応に対する chlorpheniramine および cimetidine の併用適用による抑制程度は、それぞれの拮抗薬単独適用による抑制程度の和として示された。この結果は、histamine の気管支血管拡張反応における H_1 —および H_2 —受容体の関与をさらに裏付けるものである。このイヌ気管支血管床における histamine 受容体拮抗薬の作用態度は、気管血管床 (Himori ら, 1978) の場合と同様であった。したがって、気道血管床における histamine H_1 —、 H_2 —受容体の関与は、イヌの他の血管床における場合と一致することが確認できた。

以上のことから、イヌの気管支平滑筋における histamine 受容体は、 H_1 —受容体のみが収縮性に介在し、気管支血管床においては、 H_1 —および H_2 —受容体ともに拡張性に介在することが明らかとなった。

総 括

気管上部血液灌流標本および気管支動脈内慢性的カニューレージョン標本を考案し、これらの標本を用いて、咳嗽の誘発段階に及ぼす気道収縮の影響および咳嗽反射に及ぼす末梢気道反応の影響を検討した。また、新たに考案した気道分泌測定法により、気道分泌に及ぼす気管支拡張薬の影響を検討した。さらに、咳嗽反射時の気道平滑筋・血管床における反射効果および気管支平滑筋・血管床のhistamine受容体について検討し、次の結論を得た。

1) 気管血管内に acetylcholine および histamine を適用して、局所的に平滑筋の収縮を起こした場合でも、咳嗽反射は誘発されないことを確認した。したがって、気管平滑筋の収縮は、咳嗽誘発段階において影響を及ぼさないことが明らかとなった。

2) 咳嗽誘発のための刺激部位における isoproterenol の局所適用は、咳嗽反射に伴う気管収縮を抑制するが、咳嗽の誘発には影響を及ぼさないことが明らかとなった。

3) 咳嗽反射は、気道粘膜への刺激により起こる局所的な気道収縮が咳の受容器を刺激して誘発されるという Salem らの説は、咳嗽反射の誘発機序における未解決な問題事項であったが、上記の結論より、この説は支持し得ないことを確認した。

4) Morphine および codeine は、鎮咳用量で気道収縮を起こすことなく、むしろ咳嗽反射に伴う気道収縮を抑制することから、中枢性鎮咳作用とともに、末梢においても咳嗽反射に対して抑制的に働くことが明らかとなった。

5) Isoproterenol は末梢性に作用して咳嗽反射の強度を緩和すること、また、この作用は咳嗽反射時における気道平滑筋収縮の緩解であることを確認した。この咳嗽強度緩和作用は強い作用ではないが、気管支拡張薬の臨床応用の一つである鎮咳薬との併用適用の意義を裏付けるものである。

6) Histamine は、末梢性に咳嗽反射の強度を増大するとともに、頻度を増加する。咳嗽強度の増大は、気道収縮により咳嗽反射時の呼気流速が増大することに基づく末梢性の反応であることを確認した。また、咳嗽頻度の増加は、気道収縮が咳受容器の反応閾値を低下させることに起因するものと考えられる。

7) Isoproterenol は気道分泌を抑制し、この作用は β 効果に由来することを確認した。したがって、咳嗽反射に対して気道分泌物が影響を与えることを考慮すると、isoproterenol の気道分泌抑制作用は、末梢気道における咳嗽強度緩和作用とともに、咳嗽反射に対してより効果的に働くことを示唆するものである。

8) 咳嗽反射時には、気道平滑筋の収縮および気道血管の拡張反応がみられる。気道平滑筋の収縮が迷走神経を遠心路とする一次的反射効果であるのに対し、気道血管の拡張反応は、遠心路として迷走神経が関与せず、咳嗽反射時の気道内圧上昇による二次的反射効果であることが明らかとなった。

9) イヌの気管支平滑筋における histamine 受容体は、 H_1 -受容体のみが収縮性に介在し、気管支血管床においては、 H_1 -および H_2 -受容体ともに拡張性に介在することが明らかとなった。

10) 本研究で考案した、気管上部血液灌流標本および気管支動脈内慢性的カニューレージョン標本は、鎮咳薬の末梢性作用機序の追究に有用である。

謝 辞

終りに臨み、本研究に際し、終始御指導、御鞭撻を賜わり、御校閲を頂きました恩師、星薬科大学柳浦才三教授に謹んで衷心より感謝致します。

また、御助言を賜わり、御校閲を頂きました東北大学薬学部鶴藤丞教授に謹んで心から御礼申し上げます。

さらに、御助言と御指導を賜わりました星薬科大学三澤美和助教授に厚く御礼申し上げます。

参考文献

- Ash, A.S.F. and Schild, H.O.: Brit. J. Pharmacol. Chemother. **27**, 427 (1966)
- Ashford, C.A., Heller, H. and Smart, G.A.: Brit. J. Pharmacol. Chemother. **4**, 157 (1949)
- Bauer, R., Püschmann, S. and Wick, H.: Arzneim.-Forsch. **26**, 981 (1976)
- Bein, H.J. and Bucher, K.: Helv. physiol. pharmacol. Acta **15**, 55 (1957)
- Beleslin, D. and Polak, R.L.: J. Physiol. **177**, 411 (1965)
- Bickerman, H.A. and Barach, A.L.: Am. J. med. Sci. **228**, 156 (1954)
- Bickerman, H.A. and Itkin, S.E.: Clin. Pharmacol. Ther. **1**, 180 (1960)
- Black, J.W., Duncan, W.A.M., Durant, C.J., Ganellin, C.R. and Parsons, M.E.: Nature **236**, 385 (1972)
- Bouhuys, A., Honsson, R., Lichtneckert, S., Lindell, S.E., Lundgren, C., Lundin, G. and Ringquist, T.R.: Clin. Sci. **19**, 79 (1960)
- Boyd, E.M. and Johnston, G.M.: Am. J. med. Sci. **199**, 246 (1940)
- Boyd, E.M., Jackson, S. and Ronan, A.: Am. J. Physiol. **138**, 565 (1943a)
- Boyd, E.M. and Munro, J.S.: J. Pharmacol. exp. Ther. **79**, 346 (1943b)
- Boyd, E.M. and Lapp, M.S.: J. Pharmacol. exp. Ther. **87**, 24 (1946)
- Boyd, E.M. and Boyd, C.E.: Pharmacologic Techniques in Drug Evaluation, Edited by Siegler, P.E. and Moyer, J.H., Vol.2, p.629, Year Book Medical Publishers, Chicago (1967)
- Bresnick, E., Beakey, J.F., Levinson, L. and Segal, M.S.: J. clin. Invest. **28**, 1182 (1949)
- Bronk, D.W., Ferguson, L.K., Margaria, R. and Solandt, D.Y.: Am. J. Physiol. **117**, 237 (1936)
- Bruner, H.D. and Schmidt, C.F.: Am. J. Physiol. **148**, 648 (1947)
- Bucher, K. and Jacot, C.: Helv. physiol. pharmacol. Acta **9**, 454 (1951)
- Bucher, K.: Schweiz. med. Wschr. **86**, 94 (1956)
- Bucher, K.: Pharmacol. Rev. **10**, 43 (1958)
- Chou, D.T. and Wang, S.C.: J. Pharmacol. exp. Ther. **194**, 499 (1975)
- Comroe, J.H.: Physiology of Respiration, p.122, Year Book Medical Publishers, Chicago (1970)
- Criley, M. and Blaufuss, A.H.: Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc. **87**, 138 (1976a)
- Criley, M., Blaufuss, A.H. and Kissel, G.L.: J. Am. med. Assoc. **236**, 1246 (1976b)
- Curry, J.J.: J. clin. Invest. **25**, 785 (1946)

- DeKock, M.A., Nadel, J.A., Zwi, S., Colebatch, H.J.H. and Olsen, C.R.: *J. appl. Physiol.* **21**, 185 (1966)
- DeLetona, J.M.L., de la Mata, R.C. and Aviado, D.M.: *J. Pharmacol. exp. Ther.* **133**, 295 (1961)
- Desser, K.B., Harris, C.L. and Benchimol, A.: *Stroke* **7**, 416 (1976)
- Dunlop, L.S. and Smith, A.P.: *Brit. J. Pharmacol.* **59**, 475P (1977)
- Dutta, N.K.: *Brit. J. Pharmacol. Chemother.* **4**, 281 (1949)
- Eder, J.: *Pol. Tyg. Lek.* **9**, 1328 (1954)
- Elftman, A.G.: *Am. J. Anat.* **72**, 1 (1943)
- Empey, D.W., Laitinen, L.A., Jacobs, L., Gold, W.M. and Nadel, J.A.: *Am. Rev. resp. Dis.* **113**, 131 (1976)
- Eyre, P.: *Brit. J. Pharmacol.* **48**, 321 (1973)
- Florey, H. and Wells, A.Q.: *J. Pharmacol. exp. Ther.* **42**, 133 (1931)
- Florey, H., Carleton, H.M. and Wells, A.Q.: *Brit. J. exp. Path.* **13**, 269 (1932)
- Gaylor, J.B.: *Brain* **57**, 143 (1934)
- Gernandt, B., Liljestrang, G. and Zotterman, Y.: *Acta physiol. scand.* **11**, 230 (1946)
- Gold, W.M., Kessler, G.-F. and Yu, D.Y.C.: *J. appl. Physiol.* **33**, 719 (1972)
- Gordonoff, T.: *Ergebn. Physiol.* **40**, 53 (1938)
- Gracheva, M.S.: *Morfologiya i funktsionalnoe znachenie nervnogo apparata gortani*, p.162, Medgiz, Moscow (1956)
- Hamilton, W.F., Woodbury, R.A. and Harper, H.T.: *Am. J. Physiol.* **141**, 42 (1944)
- Hara, S. and Yanaura, S.: *Japan. J. Pharmacol.* **9**, 46 (1959)
- Hawkins, D.F., Herxheimer, H. and Schild, H.O.: *J. Physiol.* **113**, 26P (1951a)
- Hawkins, D.F. and Schild, H.O.: *Brit. J. Pharmacol. Chemother.* **6**, 682 (1951b)
- Head, H.: *J. Physiol.* **10**, 1 (1889a)
- Head, H.: *J. Physiol.* **10**, 279 (1889b)
- Hebb, C.O. and Konzett, H.: *J. Pharmacol. exp. Ther.* **96**, 228 (1949)
- Henderson, V.E. and Taylor, A.H.: *J. Pharmacol. exp. Ther.* **2**, 153 (1910)
- Herxheimer, H.: *Therapie des Asthma Bronchiale*, 2 nd ed., Schwabe et Co. Verlag, Basel (1956)
- Himori, N. and Taira, N.: *Brit. J. Pharmacol.* **56**, 293 (1976)
- Himori, N. and Taira, N.: *Brit. J. Pharmacol.* **64**, 553 (1978)
- Honjin, R.: *J. comp. Neurol.* **105**, 587 (1956)
- Jiménez-Vargas, J., Miranda, J. and Mouriz, A.: *Rev. resp. Fisiol.* **18**, 7 (1962)
- Jones, A.C.: *J. comp. Neurol.* **40**, 371 (1926)
- Kalish, J.: *Drug Cosmet. Indust.* **92**, 696 (1963)
- Karczewski, W. and Widdicombe, J.G.: *J. Physiol.* **201**, 293 (1969)

- Kasé, Y.: Japan. J. Pharmacol. **4**, 118 (1955)
- Kasé, Y., Yuizono, T. and Kito, G.: Japan. J. Pharmacol. **19**, 115 (1969)
- 加藤英夫：小児内科 **9**, 7 (1977)
- Kennedy, B.L. and West, T.C.: J. Pharmacol. exp. Ther. **157**, 149 (1967)
- Knoll, S.: Praxis **49**, 357 (1960)
- Knowlton, G.C. and Larrabee, M.G.: Am. J. Physiol. **147**, 100 (1946)
- Kohli, R.P., Gupta, G.P. and Bhargava, K.P.: Indian J. Med. Res. **48**, 193 (1960)
- Kohts, O.: Virchow's Arch. path. Anat. **60**, 191 (1874)
- 今勝喜代, 田村昌士：東北医誌 **74**, 123 (1966)
- Konzett, H. and Rössler, R.: Arch. exp. Path. Pharmacol. **195**, 71 (1940)
- Konzett, H. and Rothlin, E.: Experientia **10**, 472 (1954)
- Korpáš, J. and Tomori, Z.: Progress in Respiration Research, Vol.12, Cough and Other Respiratory Reflexes, p.25, S. Karger, Basel (1979)
- Kuntz, A.: The Autonomic Nervous System, p. 687, Lea & Febiger, Philadelphia (1947)
- Larsell, O.: J. comp. Neurol. **33**, 105 (1921)
- Larsell, O.: J. comp. Neurol. **35**, 97 (1922)
- Larsell, O. and Dow, R.S.: Am. J. Anat. **52**, 125 (1933)
- Levi, R., Capurro, N. and Lee, C. -H.: Europ. J. Pharmacol. **30**, 328 (1975)
- Lloyd, T.C.: Am. J. Physiol.: Respirat. Environ. Exercise Physiol. **45**, 212 (1978)
- 前川彦衛右門：気食会報 **18**, 221 (1967)
- 前川彦衛右門：気食会報 **19**, 28 (1968)
- Maengwyn-Davies, G.D.: J. Pharm. Pharmacol. **20**, 572 (1968)
- Maffii, G., Silvestrini, B. and Banfi, S.: Nature **205**, 914 (1965)
- McIntosh, H.D., Bates, E.H. and Warren, J.V.: Am. Heart J. **52**, 70 (1956)
- Melville, G.N., Horstmann, G. and Iravani, J.: Respiration **33**, 261 (1976)
- Mills, J.E., Sellik, M. and Widdicombe, J.G.: J. Physiol. **203**, 337 (1969)
- Mills, J.E. and Widdicombe, J. G.: Brit. J. Pharmacol. **39**, 724 (1970)
- Murao, H.: Japan. Circulation J. **22**, 855 (1965)
- Nadel, J.A. and Widdicombe, J.G.: Ann. N.Y. Acad. Sci. **109**, 712 (1963)
- Nadel, J.A.: Arch. Environ. Health **16**, 171 (1968)
- Nonidez, J.F.: Am. J. Anat. **68**, 151 (1941)
- Okpako, D.T., Chand, N. and Eyre, P.: J. Pharm. Pharmacol. **30**, 181 (1978)
- Olsen, C.R., DeKock, M.A. and Colebatch, H.J.H.: J. appl. Physiol. **23**, 23 (1967)
- Owen, D.A.A.: Gen. Pharmacol. **8**, 141 (1977)
- Paintal, A.S.: J. Physiol. **203**, 511 (1969)
- Paintal, A.S.: Physiol. Rev. **53**, 159 (1973)
- Paton, W.D.M.: Brit. J. Pharmacol. Chemother. **12**, 119 (1957)

- Perry, W.F. and Boyd, E.M.: J. Pharmacol. exp. Ther. **73**, 65 (1941)
- Phipps, R.J. and Richardson, P.S.: J. Physiol. **261**, 563 (1976)
- Plisnier, H.: C.r. Séanc. Soc. Biol. **149**, 1070 (1955)
- Ross, B.B., Gramiak, R. and Rahn, H.: J. appl. Physiol. **8**, 264 (1955)
- Rossbach, M.J.: Berlin klin. Wschr. **19**, 281 (1882)
- Pressman, J.J. and Kelemen, G.: Physiol. Rev. **35**, 506 (1955)
- 作野 延: 満州医誌 **33**, 779 (1940)
- Salem, H. and Aviado, D.M.: Am. J. med. Sci. **247**, 585 (1964)
- Salem, H. and Aviado, D.M.: Antitussive Agents, Vol.2, International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics. p.304, Pergamon Press, Oxford (1970)
- Scharf, S.M., Caldini, P. and Ingram, R.H.: Am. J. Physiol. **232**, H35 (1977)
- Schaumann, W.: Brit. J. Pharmacol. Chemother. **12**, 115 (1957)
- Schilf, E.: Arch. exp. Path. Pharmacol. **166**, 22 (1932)
- Sharpey-Schafer, E.P.: J. Physiol. **122**, 351 (1953a)
- Sharpey-Schafer, E.P.: Brit. med. J. **2**, 860 (1953b)
- Siegmund, O.H., Granger, H.R. and Lands, A.M.: J. Pharmacol. exp. Ther. **90**, 254 (1947)
- Simonsson, B.G.: Acta allerg. **20**, 325 (1965)
- Simonsson, B.G., Jacobs, F.M. and Nadel, J.A.: J. clin. Invest. **46**, 1812 (1967)
- Sokoloff, M.J.: Med. clin. N. America **45**, 1437 (1961)
- Stefko, P.L., Denzel, J. and Hickey, I.: J. Pharm. Sci. **50**, 216 (1961)
- Steinhaus, J.E. and Gaskin, L.: Anesthesiology **24**, 285 (1963)
- Sturgess, J. and Reid, L.: Exp. Mol. Pathol. **16**, 362 (1972)
- Szentivanyi, A.: J. Allergy **42**, 203 (1968)
- Takino, M.: Acta Schol. Med. Univ. Kyoto **15**, 303 (1933)
- 滝野増市: アレルギー **20**, 553 (1971)
- Tiffeneau, R.: Dis. Chest. **31**, 404 (1957)
- Tiffeneau, R.: Pathol. Biol. Semaine Hop. **6**, 421 (1958)
- Tiffeneau, R. and Jourdain, T.: Pathol. Biol. Semaine Hop. **7**, 1471 (1959)
- Tomori, Z., Korpáš, J. and Ivančo, I.: Physiol. bohemoslov. **6**, 175 (1957)
- Tomori, Z. and Widdicombe, J.G.: J. Physiol. **200**, 25 (1969)
- Tomori, Z., Javorka, K. and Stransky, A.: Acta Neurobiol. Exp. **33**, 57 (1973)
- Trendelenburg, U.: J. Pharmacol. exp. Ther. **130**, 450 (1960)
- Vollmar, H.: Klin. Wochschr. **1**, 590 (1932)
- Wasserman, M.A.: Europ. J. Pharmacol. **32**, 146 (1975)
- Widdicombe, J.G.: J. Physiol. **123**, 55 (1954a)
- Widdicombe, J.G.: J. Physiol. **123**, 71 (1954b)
- Widdicombe, J.G., Kent, D.C. and Nadel, J.A.: J. appl. Physiol. **17**, 613 (1962)

- Widdicombe, J.G.: *Physiol. Rev.* **43**, 1 (1963)
- Widdicombe, J.G.: Respiratory reflexes, p.585, In *Handbook of Physiology*, American Physiol. Soc., Washington, D.C. (1964)
- Widdicombe, J.G.: Reflexes from the Lungs in the Control of Breathing, p.239, In *Recent Advances in Physiology*, Edited by Linden, R.J., Churchill Livingstone, Edinburgh and London (1974)
- Wilkins, R.W. and Friedland, C.K.: *J. clin. Invest.* **23**, 939 (1944)
- Winter, C.A. and Flataker, L.: *J. Pharmacol. exp. Ther.* **112**, 99 (1954)
- Yamatake, Y., Sasagawa, S., Yanaura, S. and Kobayashi, N.: *Japan. J. Pharmacol.* **27**, 285 (1977a)
- Yamatake, Y., Sasagawa, S., Yanaura, S. and Kobayashi, N.: *Japan. J. Pharmacol.* **27**, 791 (1977b)
- Yamatake, Y., Sasagawa, S. and Yanaura, S.: *Chem. Pharm. Bull.* **26**, 318 (1978a)
- Yamatake, Y. and Yanaura, S.: *Japan. J. Pharmacol.* **28**, 391 (1978b)
- 柳浦才三: *日薬理誌* **54**, 688 (1958)
- Yanaura, S., Iwase, H., Sato, S. and Nishimura, T.: *Japan. J. Pharmacol.* **24**, 453 (1974)
- Yanaura, S., Nishimura, T., Sakamoto, M. and Sasao, T.: *Japan. J. Pharmacol.* **25**, 621 (1975)
- 柳浦才三, 山竹美和, 岡宮芳明: *応用薬理* **15**, 31 (1978a)
- 柳浦才三, 山竹美和, 岡宮芳明: *応用薬理* **15**, 223 (1978b)
- Yen, S.S. and Kreutner, W.: *Life Sciences* **25**, 507 (1979)
- Yu, D.Y.C., Galant, S.P. and Gold, W.M.: *J. appl. Physiol.* **32**, 823 (1972)
- 由井蘭倫一: *薬学雑誌* **87**, 923 (1967)
- Zimmerman, H.A., DeGeest, H. and Sadik, E.Y.: *Circulation* **26**, 807 (1962)